



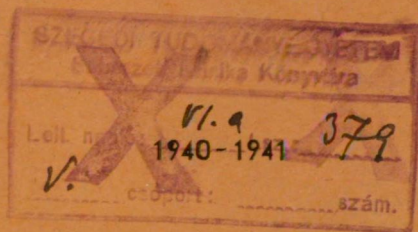
# Közlemények

a szegedi Magy. Kir. Horthy Miklós Tudományegyetem  
belgyógyászati klinikájáról  
(Igazgató : Dr. RUSZNYÁK ISTVÁN egy. ny. r. tanár)

## Mitteilungen

aus der medizinischen Klinik der kgl. ung. Miklós Horthy Universität  
in Szeged (Ungarn)  
(Direktor ; Prof. Dr. STEPHAN RUSZNYÁK)

V.



D 4075

**SZTE Egyetemi Könyvtár**



J000565248

3955/1968



KA.

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM	
Sebészeti Klinikájának Könyvtára	
Leltári szám:	772
Kötőjegy jel és szám:	

# Közlemények

a szegedi Magy. Kir. Horthy Miklós Tudományegyetem  
belgyógyászati klinikájáról

(Igazgató : Dr. RUSZNYÁK ISTVÁN egy. ny. r. tanár)

# Mitteilungen

aus der medizinischen Klinik der kgl. ung. Miklós Horthy Universität  
in Szeged (Ungarn)

(Direktor : Prof. Dr. STEPHAN RUSZNYÁK)

V.



1940 - 1941

D 4075

## Tartalomjegyzék—Inhaltsverzeichnis.

1. *Karády S.*: Rôle of »auto-antigens» in the pathogenesis of physical allergy (The Journ. of Immunology 37. 5. Nov. 1939.)
2. *Karády S. and J. S. L. Browne*: Effect of histaminase treatment on histamine and anaphylactic shock in Guinea pigs. (The Journ. of Immunology 37. 5. Nov. 1939.)
3. *Karády S., J. S. L. Browne and H. Selye*: Effect of adrenal insufficiency on distribution of chlorides between plasma and erythrocytes. (Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 41. 468. 1939.)
4. *Armentano L.*: Ujabb adatok a haemorrhagiás diathesisek gyógyításához. (Orv. Hetilap. 1940. febr. 3.)
5. *Armentano L.*: C-vitamin-szükséglet és fedezése (Orv. Hetilap 1940. febr. 10.)
6. *Armentano L.*: Der Vitamin C-Bedarf und dessen Deckung. (Zschr. f. Vitaminforschung 10. 1—2. 1940.)
7. *Soóky E.*: A pneumonia újabb chemotherapiája. (Orv. Hetilap. 1940. márc. 2.)
8. *Armentano L.*: A C-vitamin kimutatása a vizeletben. (Magy. Orv. Arch. 1938. 3.)
9. *Armentano L.*: Vitamin C-Nachweis im Harn. (Kli. Wo. 19. 399. 1940.)
10. *E. B. Hatz und L. Szécsényi-Nagy*: Bestimmung des Inulins im Harn und Blut mit Hilfe des Stufenphotometers.) (Bio. Zschr. 306. 71. 1940.)
11. *Szécsényi-Nagy L. und E. B. Hatz*: Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge mit Hilfe von Kohlenoxyd auf massanalytischem Wege. (Bio. Zschr. 306. 108. 1940.)
12. *Armentano L. és Bentsáth A.*: A sternalpunctio jelentősége a splenomegaliák elkülönítő kórisméjében. (Orv. Hetilap 1940. aug. 17.)
13. *Armentano L. und A. Bentsáth*: Die Bedeutung der Sternalpunction bei der Differentialdiagnose der Splenomegalien. (Kli. Wo. 9. 1189. 1940.)
14. *Armentano L.*: Il valore della puntura sternale nella diagnosi differenziale delle splenomegalie. (Policlinico. 47. 1940.)
15. *Bentsáth A. és Varga S.*: A sternalpunctio jelentősége az ólommérgezés elkülönítő kórisméjében. (Orv. Hetilap 1940. aug. 3.)
16. *Bentsáth A. und S. Varga*: Die Bedeutung der Sternalpunction bei der Differentialdiagnose der Bleivergiftung. (Deutsche med. Wochenschr. 43. 1194. 1940.)
17. *Rusznayák I.*: A gyakorló orvos vitaminproblémái. (Orvosképzés. 1940. Balatonfüredi füzet.)
18. *Rusznayák I.*: A hiányos és egyoldalú táplálkozás. (Magy. Belorvosok Egyesülete X. Nagygyűlésének tárgyalásai 1940. jun. 7—8.)
19. *Soóky E.*: Vizsgálatok egy jódozott cholinszármazék (Skle-rocholin-Bram) klinikai therapiás hatásáról. (Gyógyászat. 1941. 1.)



20. *Soóky E.*: Klinische Untersuchungen mit einem jodierten Cholinpräparat dem Sklerocholin-Bram. (Fortschr. der. Therapie 16. 330. 1940.)

21. *Korányi A.*: Az intermedier vízanyagcseréről. (Orvostud. Közl. 1941. 4.)

22. *Rusznayk I. és B. Hatz E.*: Az aethylen hatása a keményítő és pektin-bontásra. (Magy. Orv. Arch. 1941. 42. 1.)

23. *Armentano L.*: Különböző ionok hatása az ascorbinsav katalyticus oxidatiojára. (Magy. Orv. Arch. 1941. 42. 1.)

24. *Armentano L.*: Die Wirkung verschiedener Ionen auf die katalytische Oxidation der Ascorbinsäure. (Bio. Zschr. 307. 270. 1941.)

25. *Hámori A.*: Magas hőmérséklet hatása a légzés központi szabályozására. (Magy. Orv. Arch. 1941. 42. 1.)

26. *Hámori A.*: Die Wirkung hoher Temperaturen auf die zentrale Regulierung der Atmung. (Zschr. ges. exp. Med. 108. 676. 1941.)

27. *Hámori A.*: Chronikus arzénmérgezés érdekes esetei. (Orvostud. Közl. 1941. 7.)

28. *Hámori A.*: Zur Diagnostik und Therapie der chronischen Arsenvergiftung. (Deutsche med. Wochenschr. 27. 728. 1941.)

29. *Rusznayk I. és Benkő S.*: Vitamin-e a citrin? (Magy. Belorvosok Egyesülete XI. Nagygyűlésének tárgyalásai. 1941. máj. 28—29.)

30. *Hámori A.*: Hozzászólások. (Magy. Belorvosok Egyesülete XI. Nagygyűlésének tárgyalásai. 1941. máj. 28—29.)

31. *Karády I.*: Az alarm-reactio szerepe a tápszerallergia keletkezésében (Magy. Belorvosok Egyesülete XI. Nagygyűlésének tárgyalásai 1941. máj. 28—29.)

32. *Korányi A.*: A gümős hashártyagyulladásról. (Gyógyászat. 1941. 28—30.)

33. *Rusznayk St. and A. Benkő*: Experimental Vitamin P. deficiency. (Science 994. 25. 1941.)

34. *Karády I. és Varga S.*: A tyreotoxikus coma gyógyítása kéreghormonnal. (Orv. Hetilap 1941. 43.)

35. *Rusznayk St. and A. Benkő*: Die Vitaminnatur der Flavone. (Kli. Wo. 20. 1265. 1941.)







## ROLE OF „AUTO-ANTIGENS“ IN THE PATHOGENESIS OF PHYSICAL ALLERGY

S. KARADY

*From the McGill University Clinic, Royal Victoria Hospital, Montreal, Canada*

Received for publication July 27, 1939

Frequent objections have been raised to the use of the term „allergy“ in referring to the so-called physical allergies due to exposure to cold, heat, ultraviolet irradiation, etc. There has been as yet no evidence of an immunologic basis for these diseases. However, from the investigations of Roth and Horton (1, 2) it has been shown that in these conditions, in common with other allergic states, histamine is liberated from the cells and this leads to local and often systemic reactions.

Apparently in the case of physical allergy it is not necessary to assume cell injury due to the antigen-antibody reaction, because the damaging agents themselves are capable of injuring the cells sufficiently to release histamine, particularly in individuals whose cells have a low resistance against such physical damaging agents. Furthermore it is very difficult to imagine an ordinary stimulus of a physical nature which can have anything to do with antigens, or with antibody production.

We felt that this generally accepted explanation concerning the pathogenesis of physical allergy, i. e., that the release of histamine is due directly to the physical injury of the cells, was not completely satisfactory. The present experiments are an attempt to determine whether these allergies due to physical factors may in some way be explained on an immunologic basis (3).



1. Blood was taken from normal guinea pigs and allowed to clot. The serum was separated, half of the amount was exposed to heat by being kept at a temperature of  $56^{\circ}\text{C}$ . for  $1\frac{1}{2}$  minutes. The other half was exposed to cold by placing it in an ice-salt mixture at a temperature of  $-5^{\circ}\text{C}$ . for  $1\frac{1}{2}$  minutes. The samples of serum were allowed to come to room temperature and seven guinea pigs (all males weighing 200–250 grams) were injected intraabdominally with 3 ml. of serum treated with cold and another 7 guinea pigs with 3 ml. of serum treated with heat. These injections were followed by no symptoms. Two weeks later guinea-pig serum was treated in the same way as before. Five guinea pigs exposed to cold received intraabdominally 2 ml. of serum treated with cold, and 5 guinea pigs previously treated with serum exposed to heat received 2 ml. of serum treated with heat. Two guinea pigs from each group were used for cross-experiments, that is, 2 guinea pigs which on the first occasion were given serum exposed to cold, received serum exposed to heat and vice versa.

As a result of the injections in 4 to 5 minutes marked anaphylaxis developed in all except those 4 guinea pigs in which the reinjection was crossed. The anaphylaxis reached its maximum in 10 minutes after the reinjection (itchiness of the nose, scratching of the nose, milling movements with the mouth, ruffling of the fur, excitement, trembling, gradually increasing dyspnea, convulsions, etc.). The body-temperature showed a drop of 2 to  $3^{\circ}\text{C}$ . 10 minutes after the reinjection. In the 4 „crossed“ guinea pigs there was no change in the temperature, and no symptoms. At necropsy pulmonary emphysema was observed in the animals which had shown anaphylactic shock.

The results of this experiment show very definitely that the serum of the guinea pigs by exposing to some physical agent such as cold or heat, undergoes certain changes which cause it to acquire antigenic properties. But the exposure



was carried out in test tubes and *in vitro* experiments do not always reproduce processes happening in the living organism.

2. In the next series of experiments instead of the guinea-pig serum, the guinea pigs themselves were exposed to cold and heat. Ten guinea pigs were exposed to each physical stimulus, by means of immersing the hind limbs in hot water (58°C.) or in cold icesalt mixture (—5°C.) for two minutes. These exposures were not followed by any noticeable symptoms apart from the pain in the hind limbs. After two weeks, the animals were reinjected intraabdominally with 2 ml. of previously treated serum (serumpretreatment was carried out in the same manner as in the previous experiment). In all guinea pigs, anaphylactic shock with thermal drop (2 to 3°C.) developed within the first five minutes. Three guinea pigs (2 from the group exposed to heat and 1 from that exposed to cold) died 15 to 20 minutes after the injection was given; the other guinea pigs recovered slowly in ½ to 1 hour, but they still showed obvious emphysema at necropsy carried out at the end of that time.

3. In the last experiment 12 guinea pigs were exposed to cold and 12 to heat in the same manner as in the previous experiments. However, instead of injecting serum to produce shock, the animals were re-exposed to cold, or to heat. In 2 guinea pigs from each group the re-exposure was crossed (the heat-pretreated animals were exposed to cold and the cold-pretreated group to heat).

In the 20 animals who received exposure corresponding to the pretreatment, signs of anaphylactic shock appeared 5 minutes after the re-exposure. Six animals (4 from the cold-pretreated and 2 from the heat-pretreated group) died of very severe shock 20 to 25 minutes after the re-exposure, the other animals began to recover from the shock in 30 minutes. They were killed at that time and necropsy revealed marked emphysema of the lungs.

In marked contrast to these results, the 4 animals sensitized to heat or cold and treated with the opposite exposure did not develop anaphylactic shock; they showed normal

behavior throughout the whole experiment. There was no sign of emphysema at necropsy. Temperatures were not taken in this series of experiments since the exposure made it difficult to carry it out.

#### DISCUSSION

The present experiments are based on the assumption that the exposure of the organism to a physical stimulus might lead to chemical structural changes in the protein of the plasma or cells sufficient to cause denaturation of the protein of the organism, making it in effect a foreign protein for that organism. The denatured protein so produced might act as an antigen, and this might then lead to antibody-formation. When the next exposure to the same physical stimulus occurs, the conditions for the formation of the same antigens („auto-antigens“) are again present. Just as the first exposure to the physical damage corresponded to the sensitizing injection, the second exposure corresponds to the reinjection of a foreign protein. There is consequently a combining of the immune bodies, cell-injury, release of histamine, and local or systemic reactions characteristic of allergy.

The evidence of the present experiments indicates that this assumption is correct and that „auto-antigens“ may be formed in the organism itself by the physical stimulus. The results show that the procedures used in the experiment were sufficient to produce „auto-antigens“ from the protein of the guinea pig's own organism and that the re-exposure of the animals to the same stimulus elicited very marked symptoms of anaphylactic shock with a fall of body temperature and the development of pulmonary emphysema.

Advantage may be taken of the presence of such auto-antigens in the diagnosis and treatment of physical allergies. The desensitization of patients with cold-or heat-hypersensitivity by frequent immersion of hands and feet in hot or cold baths (1, 2) may be explained on the basis of auto-antigens. The frequent exposure to conditions producing the antigenic substance is comparable to the frequent injection of the offending proteins in other types of allergies, such as hay-fever and food allergies.



This new evidence, does not, of course, indicate that all cases belonging to the group of physical allergy have the same mechanism. Among them are undoubtedly cases that lack any immunologic basis. These are due simply to hypersensitiveness to some physical stimulus and the symptoms are elicited by release of histamine from the cells, this release being directly due to the injury as such. But from our experiments one might suppose that there are, at least, some cases with a real immunologic basis, with the same mechanism as described in the above experiments. These cases would form the group of physical allergy to which the term of allergy as originally applied by Pirquet and Schick may rightly be applied. It may be assumed that there is some difference in the resistance of the proteins of different individuals which may be a predisposing factor, that is, some individuals have a tendency to physical allergy because their body protein undergoes a chemical change more easily under the influence of physical stimuli than does that of „normal“ individuals.

The conception that under purely physical influences, the organism's own protein can be changed in its structure in such a way that it becomes foreign for the organism and acquires antigenic property (in our terminology, the possibility of developing „auto-antigens“) is new and not only has theoretical interest and importance, but its possible practical significance may stimulate further research in finding a new treatment for the diseases belonging to the group of physical allergy.

#### SUMMARY

1. Guinea-pig serum was exposed to cold ( $-5^{\circ}\text{C}.$ ) or to heat ( $56^{\circ}\text{C}.$ ) for  $1\frac{1}{2}$  minutes, and injected into a group of normal guinea pigs. Three weeks later reinjection of similarly treated serum caused an anaphylactic shock when the serum injected had been exposed to the same physical condition, but no anaphylaxis resulted when the serum injected had been exposed to the opposite physical condition.

2. Exposure of guinea pig's hind legs to cold ( $-5^{\circ}\text{C}.$ ) or heat ( $56^{\circ}\text{C}.$ ) followed three weeks later by injection of serum

treated with cold or heat resulted in anaphylactic shock in the correspondingly treated group but not in the cross-treated group.

3. Similar exposure of the guinea pig's hind limbs followed by re-exposure three weeks later to the same stimulus also resulted in anaphylactic shock. Cross experiments were again negative.

The present experiments seem to indicate a new mechanism in the production of physical allergies by which the organism's own protein can be changed by various physical agents, such as heat and cold, so that it acquires antigenic properties and becomes in our terminology an „auto-antigen“.

#### REFERENCES

- (1) ROTH, G. M., AND B. T. HORTON: Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 1937, **12**, p. 129.
- (2) ROTH, G. M., AND B. T. HORTON: J. Am. M. Ass., 1938, **110**, p. 686.
- (3) KARADY, S.: Journ. of the Can. Med. Ass., 1939, **40**, 514.





# Mathematical Analysis

Mathematical Analysis is a branch of mathematics that deals with the study of functions, limits, and derivatives. It is a fundamental part of many scientific and engineering disciplines.

## Calculus

Calculus is a branch of mathematics that deals with the study of functions, limits, and derivatives. It is a fundamental part of many scientific and engineering disciplines.

Calculus is a branch of mathematics that deals with the study of functions, limits, and derivatives. It is a fundamental part of many scientific and engineering disciplines.

Calculus is a branch of mathematics that deals with the study of functions, limits, and derivatives. It is a fundamental part of many scientific and engineering disciplines.

Calculus is a branch of mathematics that deals with the study of functions, limits, and derivatives. It is a fundamental part of many scientific and engineering disciplines.

Calculus is a branch of mathematics that deals with the study of functions, limits, and derivatives. It is a fundamental part of many scientific and engineering disciplines.

Calculus is a branch of mathematics that deals with the study of functions, limits, and derivatives. It is a fundamental part of many scientific and engineering disciplines.

Calculus is a branch of mathematics that deals with the study of functions, limits, and derivatives. It is a fundamental part of many scientific and engineering disciplines.

Calculus is a branch of mathematics that deals with the study of functions, limits, and derivatives. It is a fundamental part of many scientific and engineering disciplines.

Calculus is a branch of mathematics that deals with the study of functions, limits, and derivatives. It is a fundamental part of many scientific and engineering disciplines.

Calculus is a branch of mathematics that deals with the study of functions, limits, and derivatives. It is a fundamental part of many scientific and engineering disciplines.



## EFFECT OF HISTAMINASE TREATMENT ON HISTAMINE AND ANAPHYLACTIC SHOCK IN GUINEA PIGS

S. KARADY AND J. S. L. BROWNE

*From the McGill University Clinic, Royal Victoria Hospital, Montreal, Canada*

Received for publication July 27, 1939

In previous reports (1—3) it was shown that the histaminesensitivity of animals and man may be decreased by treatment with histamine over a period of 7 to 10 days. Later (4—6) it was shown that histamine- and anaphylactic shock in guinea pigs could be prevented by pretreatment with histamine. The question of how to account for the increased resistance to histamine demonstrated by these experiments naturally arises. It seemed very probable that the beneficial effects of the pretreatment with histamine might be attributed to the increased activity of the enzyme histaminase. This enzyme, discovered by Best and McHenry (7, 8), has the specific property of destroying histamine and is constantly present in the different organs of the living animal. It seemed possible that treatment with histamine might increase the histaminase-content of the organs.

The following experiments were carried out in order to determine what effect, if any, pretreatment with histaminase might have on histamine- and anaphylactic shock in guinea pigs.

### EXPERIMENTS

1. Thirty male guinea pigs weighing 200 to 250 grams were used in this experiment. In 20 animals the jugular vein was exposed under slight ether-narcosis and injected with 3 ampules of Torantil (T 360)<sup>1</sup> dissolved in 2 ml. of physiolo-

<sup>1</sup> Torantil (T 360) is a histaminase preparation of the Winthrop Chemical Co. A unit of histaminase is the amount necessary to detoxify



gical saline. After 15 minutes when the guinea pigs had entirely recovered from the narcosis and behaved in every respect as the 10 normal controls, all 30 animals (the pretreated as well as the non-pretreated controls) were given 4 mgm. of histamine base as histamine dihydrochloride intraabdominally.

The results may be summarized as follows: Within 3 to 5 minutes all of the 10 non-pretreated control animals showed symptoms of histamine-shock which reached a maximum in 5 to 7 minutes; 7 of these animals died. In the 20 guinea pigs pretreated with histaminase there were no signs of shock during the period when the control animals exhibited symptoms. After 12 to 15 minutes 6 of the 20 animals showed slight dyspnea which in another 5 to 10 minutes decreased in all but 2 of the 6 animals. These 2 animals later developed a real histamine-shock and died 35 minutes after the injection. These results show that histaminase injected intravenously has a very definite effect *in vivo* on histamine-shock. Of the 10 controls all developed severe shock, 7 died; of the 20 pretreated animals, 4 developed slight shock much later than the controls and only 2 died.

2. Thirty 200 to 250 gram male guinea pigs were sensitized with 5 ml. of 50 per cent egg-white subcutaneously. Two to three weeks later 20 of the 30 animals were injected with histaminase intrajugularly under the same conditions and using the same amount as in the first experiment. The 10 control animals received no treatment. Fifteen minutes following the injection of histaminase, all animals received 2 ml. of 50 per cent eggwhite intraabdominally.

The result were similar to those of histamine-shock. In the control group symptoms of anaphylactic shock began within 4 to 5 minutes in all of the animals. The shock became very severe, with a maximum 10 minutes after the shocking dose of egg-white was administered, and continued for  $\frac{1}{2}$  to 1 hour. Four animals died after 10 to 14 minutes. In the pretreated group of 20 animals, no symptoms were apparent

---

one mg of histamine dihydrochloride. One ampule of T-360 contains one H. D. (Histamine-destroying) unit. This material was supplied through the courtesy of Dr. H. A. Cave, the Department of Medical Research, Winthrop Chemical Company.

during the first 20 minutes; after 20 minutes, 5 of the animals showed slight symptoms such as scratching of nose, excitement, *etc.*, which lasted for only a few minutes. No other signs of anaphylaxis were observed and none of the animals died.

The objective symptoms observed in both experiments on histamine and anaphylactic shock may be compared as follows: In the control animals of both experiments the temperature fell from the average normal of 37.5 to 38°C. to 30 to 31°C. during the first 6 to 8 minutes. In the animals pretreated with histaminase in both experiments there was no such marked fall; however six of the animals showed a slight drop of  $\frac{1}{2}$  to 1°C., 13 to 15 minutes after the histamine-injection, with a continued drop to 31 to 31.5°C. in the two animals that finally died in the experiment on injection of histamine. At necropsy, pulmonary emphysema was noted in all controls and in the pretreated group only in the two animals which died of histamine-shock.

3. Six male guinea pigs weighing 200 to 250 grams were used in this experiment. Three animals previously sensitized to eggwhite in the same manner as described in the second experiment together with three non-sensitized animals were prepared for intrajugular injection of histaminase as previously described. Inactivation of the histaminase was accomplished by heating in a waterbath at 65°C. for 10 minutes (8). Each animal received 3 ampules of the histaminase as in the other experiments. After 15 minutes the shocking dose of 2 ml. 50 per cent egg-white solution was given intraäbdominally to 3 sensitized animals and 4 mgm. of the histamine base were given intraäbdominally to each of a second group of 3 animals.

Symtoms of anaphylactic and histamine-shock appeared within 4 to 5 minutes as in the controls of the first two experiments. The symptoms were very marked and severe, more so than in the control group, and the shock rapidly progressed and culminated in all cases in death of the animals within 10 minutes. Apparently the injection of the inactivated histaminase served to aggravate and increase the symptoms of shock.

## DISCUSSION

The purpose of the experiments just described was to provide an experimental basis for the recent successful administration of histaminase (T 560) in the treatment of disorders based on release of histamine: physical allergy (9, 10) serum-sickness (11) hay-fever (12) bronchial asthma (13), inasmuch as such successful results are contrary to what might be expected from the studies of Best and McHenry on histaminase.

According to these authors the inactivation of histamine by histaminase even under optimal conditions (37°C., pH 7.2) requires several hours and is complete only after 24 hours. If so, the administration of histaminase as a therapeutic measure is not justified. How could one, for instance, explain the results of Roth and Horton (9, 10) who were able to prevent the symptoms of a physical allergy (cold-super-sensitiveness) which would ordinarily occur on the immersion of the hands and arms of the patient in ice-cold water, by a previous administration of histaminase? According to the experiments of Best and McHenry, it would take hours for the histaminase present in the blood to destroy the released histamine and before it could be destroyed local and systemic reactions could occur.

The same objection may be raised in the case of treatment with histamine even if the histaminase-content of the organism is increased by pretreatment with histamine, such an increase could have no influence in the appearance of allergic symptoms since the histamine suddenly released, which produces the symptoms, could be destroyed by the histaminase only after hours.

On the basis of the results of clinical investigations then, one must suppose that the histaminase *in vivo* acts differently than *in vitro*, i. e., without the necessary *in vitro* incubationary period. If this is so the histaminase-treatment of allergy is rational, but if such is not the case, then the successful results reported must be ascribed merely to accident or to some unknown factors and until such factors are discovered the administration of histaminase would on a theoretical basis be unwarranted.

We believe that our experiments afford evidence sup-

porting the therapeutic use of histaminase and indicate that it acts apparently more rapidly *in vivo* than *in vitro*. This is in accordance with the recent results of Takebayashi (14).

Experiments on the guinea pig (15) have shown that a mild alarm-reaction elicited by exposure to some damaging agent decreased the anaphylactic response of sensitized guinea pigs. One might suppose that the intravenous injection of 5 ampules of histaminase might be sufficient to act as a damaging agent and thus increase the nonspecific resistance of the organism. That this objection is not valid is shown by the third experiment in which inactivated histamine was injected with no beneficial effect on anaphylactic or histamine-shock.

At the beginning of our experiments we believed that the effect of the histamine-treatment was due to an increase in the histaminase-content of the blood and tissues. However, recent investigations by Rose *et al.* (16) have shown that there is no increase in the histaminase-content of rat tissues after pretreatment with histamine. Explanation of the good effects of histamine-pretreatment must be found in some other mechanism. It has been shown (2, 17) that an important feature of histamine shock, the decrease in blood-volume, not only does not occur after histamine-pretreatment, but the organism actually responds with a marked increase of blood volume. This reverse response cannot merely be due to an increased rate of destruction of histamine, such as might be caused by an increased histaminase-content of the tissues, but represents, rather a difference in response to histamine itself. Such an altered response of the blood vessels for example has been shown (3) also in experiments involving acute reactions (tachyphylaxis).

#### SUMMARY

1. In guinea pigs, the intravenous injection of histaminase 15 minutes before the intraabdominal injection of 4 mgm. of histamine prevented in most instances the symptoms of histamine shock. Of 10 control animals, all showed marked symptoms within 5 to 7 minutes and 7 animals died shortly after. Of the 20 animals pretreated with histaminase, 6 showed



slight symptoms after 15 minutes, which disappeared in a few minutes in all but 2 animals that died 55 minutes after the injection of the histamine.

2. Histaminase given intravenously 15 minutes before the administration of egg-white intraabdominally to previously sensitized guinea pigs prevented an anaphylactic shock completely in 15 out of 20 animals. The other 5 guinea pigs showed only very slight symptoms beginning 20 minutes after the injection of egg-white and lasting for a few minutes. Of the 10 control animals all showed severe anaphylactic shock developing within 5 to 10 minutes and 4 animals died 10 to 14 minutes after the injection of the egg-white.

#### REFERENCES

- (1) KARADY, S., AND A. BENTSATH: *Zschr. Klin. Med.*, 1935, **128**, 640.
- (2) RUSZNYAK, S., S. KARADY AND D. SZABO: *Archiv. Klin. Chirurgie*, 1936, **187**, 279.
- (3) KARADY, S.: *Arch. of. exp. Path. Pharm.*, 1936, **180**, 283.
- (4) KARADY, S.: AND A. BENTSATH: *Zschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1936, **100**, 78.
- (5) SMITH, E. A.: *Proc. Amer. Phys. Soc.*, 1939, **215**.
- (6) FARMER, L.: *Jour. Immun.*, 1939, **36**, 37.
- (7) BEST, C. H.: *Jour. Physiol.*, 1929, **67**, 256.
- (8) BEST, C. H.: AND E. W. MCHENRY: *Jour. Physiol.*, 1930, **70**, 349.
- (9) ROTH, G. M., AND B. T. HORTON: *Proc. Mayo Clinic*, 1937, **12**, 129.
- (10) ROTH, G. M., AND B. T. HORTON: *Jour. A. M. A.*, 1938, **110**, 686.
- (11) FOSHAY, LEE, AND O. E. HAZEBUSH: *Jour. A. M. A.* 1939, **112**, 2393.
- (12) ERTL: *Monatschr. f. Ohrenk.*, 1937, no. 1, p. 122.
- (13) ADELSBERGER, L.: *Fortschr. d. Therap.*, 1937, **13**, 568.
- (14) TAKEBAYASHI, H.: *Dtsche. Ztschr. J. Chirurgie*, 1937, **249**, 256.
- (15) KARADY, S., H. SELYE AND J. S. L. BROWNE: *Jour. Immun.*, 1938, **35**, 335.
- (16) ROSE, B. S., KARADY, AND J. S. L. BROWNE: *In press*.
- (17) KARADY, S.: *Proc. Am. Physiol. Sec.*, 1938, **123**.



THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

THE JOURNAL OF THE  
ROYAL ANTHROPOLOGICAL INSTITUTE

10771

Effect of Adrenal Insufficiency on Distribution of Chlorides Between  
Plasma and Erythrocytes.

S. KARADY, J. S. L. BROWNE AND H. SELYE.

From the McGill University Clinic, Royal Victoria Hospital, and the  
Department of Anatomy, McGill University, Montreal, Canada.

Lucas<sup>1</sup> was probably the first to observe a decrease of the plasma chloride concentration in the suprarenalectomized dog. Since then, numerous other authors confirmed his findings in various species of experimental animals.<sup>2-12</sup> Although several investigators obtained negative or contradictory results,<sup>13-16</sup> it is now a generally accepted fact that adrenal insufficiency results in a decrease in blood chlorides.

---

<sup>1</sup> Lucas, G. H. W., *Am. J. Physiol.*, 1926, **77**, 114.

<sup>2</sup> Rogoff, J. M., and Stewart, G. N., *Am. J. Physiol.*, 1926, **78**, 711.

<sup>3</sup> Baumann, Emil J., and Kurland, Sarah, *J. Biol. Chem.*, 1927, **71**, 281.

<sup>4</sup> Swingle, W. W., *Am. J. Physiol.*, 1928, **86**, 450.

<sup>5</sup> Zwemer, R. L., and Sullivan, R. C. *Proc. Soc. Exp. Biol. And Med.*, 1931, **28**, 723.

<sup>6</sup> Ohguri, Minoru, *Tohoku J. Exp. Med.*, 1931, **17**, 390.

<sup>7</sup> Loeb, Robert F., Atchley, Dana W., Benedict, Ethel M., and Leland, Jessica, *J. Exp. Med.*, 1933, **57**, 775.

<sup>8</sup> Harrop, George A., Weinstein, Albert, Soffer, Louis J., and Trescher, John H., *J. Exp. Med.*, 1933, **58**, 1.

<sup>9</sup> Harrop George A., Soffer, Louis J., Ellsworth, Reed, and Trescher, John H., *J. Exp. Med.*, 1933, **58**, 17.

<sup>10</sup> Harrop, George A., Nicholson, W. M., and Strauss, M., *J. Exp. Med.*, 1936, **64**, 233.

<sup>11</sup> Britton, S. W., and Silvette, H., *Am. J. Physiol.*, 1937, **118**, 594.

<sup>12</sup> Harrison, Harold E., and Darrow, Daniel C., *J. Clin. Invest.*, 1938, **17**, 77.

<sup>13</sup> Pannella, Pasquale, *Riv. Pat. sper.*, 1930, **6**, 132.

<sup>14</sup> Urechia, C. L., *Gr. Benetato et Retezeanu: Bull. Acad. Méd. Roum.*, 1936, **1**, 141.

<sup>15</sup> Malaguzzi, Valeri C., *Arch. di Sci. biol.*, 1935, **21**, 79.

<sup>16</sup> Simpson, S. Levy, Dennison, M., and Korenchevsky, V., *J. Path.*, 1934, **39**, 569.



In the course of our previous studies on the effect of various stimuli on blood chlorides,<sup>17</sup> we found that the red cell chloride concentration is usually a more sensitive test of beginning hypochloremia than the whole blood or plasma chloride concentration. Since most of the above mentioned investigators used whole blood, plasma or serum for their determinations, it appeared of interest, therefore, to establish whether this would also be true in the case of hypochloremia induced by adrenalectomy. For this purpose, we removed the adrenals from 10 male „hooded“ rats weighing 160—190 g. They received food and water *ad libitum* during the first 24 hours after the operation. Then food was withdrawn for 24 hours so as to eliminate the possible effect of varying food intake. At the end of this fasting period, these and 24 control animals of the same strain; weight and sex and fasted for the same length of time were killed. Their blood was collected, clotting being prevented by sodium oxalate. The

TABLE I.

Chloride Concentrations Are Expressed in mg of Chloride per 100 cc of Material.

No.	Hematocrit	Whole Blood Chlorides	Plasma Chlorides	Red Cell Chlorides	Cl <sub>c</sub> :Cl <sub>p</sub>
Normal Animals.					
1	40	298	369	189	.51
2	41	291	362	188	.52
3	43	277	355	175	.50
4	40.5	284	355	180	.50
5	42	284	362	174	.50
6	42	291	362	184	.50
7	41.5	284	362	174	.49
8	42.5	277	355	172	.49
9	42	284	362	174	.50
10	41	291	369	192	.52
11	42.5	277	348	181	.52
12	42	291	376	183	.49
13	42	284	369	172	.48
14	41.5	291	362	190	.52
15	42	298	376	190	.50
16	43	284	362	182	.50

<sup>17</sup> Karady, S., Selye, H., and Browne, J. S. L., *Proc. Am. Physiol. Soc.*, Toronto, April, 1939.

No.	Hematocrit	Whole Blood Chlorides	Plasma Chlorides	Red Cell Chlorides	$Cl_C:Cl_{PI}$
17	42	291	369	183	.50
18	43	284	369	190	.52
19	41	298	376	185	.49
20	43	284	362	182	.50
21	43	277	355	175	.49
22	42.5	291	369	186	.50
23	41.5	294	376	179	.48
24	42	284	362	176	.49
Avg	42	287	364	182	.5
Adrenalectomized Animals.					
1	43	263	348	151	.44
2	42	263	355	136	.38
3	44	242	340	139	.41
4	44	248	355	114	.32
5	42	254	340	136	.40
6	44	254	362	118	.33
7	45	248	362	111	.31
8	44	254	355	125	.35
9	45	270	369	149	.42
10	43	263	355	142	.40
Avg	43.6	256	354	134	.38

chlorides were then directly determined in the plasma and the whole blood while red cell chlorides were calculated from these values and from the hematocrit reading. This indirect method was used because it proved difficult to measure pure red cells accurately and because direct determinations showed that there is no significant difference between the calculated and the directly determined values. The determinations were performed with the Rusznyak<sup>18</sup> micro-method which in our experience gives results which check well with those obtained by the Van Slyke method. Table I. summarizes our results.

As the table indicates, there is a relatively slight decrease in plasma chlorides, a somewhat more marked decrease in whole blood chlorides and a very pronounced decrease

<sup>18</sup> Rusznyak, S., *Biochem. Z.*, 1920, **114**, 23.

in the red cell chloride concentration. As a result of this, the index  $Cl_c:Cl_{p1}$  (that is, the chloride concentration of the cells divided by the chloride concentration of the plasma) falls considerably. In 7 of 10 animals in the adrenalectomized group the plasma chloride concentration was within the limits of normal variation while in No. 11 among the normals, for instance, the plasma chloride concentration was below the average of the adrenalectomized group. This may explain why many of the authors who based their conclusions merely on plasma chloride determinations obtained inconclusive results. It will be seen that the red cell chloride concentration in all adrenalectomized animals is considerably lower than it is even in the lowest of the normal figures. Similarly the  $Cl_c:Cl_{p1}$  index in all the adrenalectomized animals is lower than the lowest value in the normal group.

*Conclusions.* Experiments on adrenalectomized rats indicate that the red cell chloride concentration decreases much more markedly during adrenal insufficiency than does the plasma or whole blood chloride content. In cases of slight hypochloremia caused by moderate adrenal insufficiency, the direct or indirect determination of the red cell chloride concentration or of the index  $Cl_c:Cl_{p1}$  is a more sensitive index of a change in chloride metabolism than the more commonly determined plasma or whole blood chloride concentration.

# Különlenyomat az Orvosi Hetilap 1940. évi febr. 3-ki, 5-ik számából

A Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár.)

## Újabb adatok a haemorrhagiás diathesisek gyógyításához.

Irta: Armentano Lajos dr. tanársegéd.

A haemorrhagiás diathesisek nemcsak aetiológia és pathogenesis, hanem orvoslás szempontjából is a belgyógyászat megoldatlan kérdései közé tartoznak. Az ascorbinsav kristályos előállítására keltette azt a gondolatot, hogy a scorbuton kívül elsősorban a haemorrhagiás diathesisek eseteiben alkalmazzuk. Előzőleg már rámutattam arra, hogy a C-vitamin kristályos formában a haemorrhagiás diathesisekben hatástalan, még akkor is, ha „telítési” hiány volt kimutatható. Számos esetben azonban e betegek C-vitamin- telítés szempontjából úgy viselkedtek, mint normális egyének. Azóta e vizsgálatokat tovább folytattam és e betegségek ritkaságához képest nagyszámú esetben alkalmaztam a C-vitaminszű ideig napi 300 mgr. intravénás adagban. 4 haemophilus, 10 essentialis thrombopenia (morbus maculosus Werlhofii), 4 tüneti thrombopenia, 5 Schönlein-Henoch purpura, 1 panmyelophthisis szerepelt. A felsorolt esetek mint chronikus lefolyásúak voltak: tapasztalatom szerint ugyanis a heveny fertőző betegségekkel pl. influenza, endocarditis stb. kapcsolatos vérzések önkéntes visszafejlődésre hajlamosak s így a therapiás megítélést nagyon megnehezítik.

Már előző közleményeimben megállapítottam, hogy a C-vitamin sem normális, sem kóros esetekben nem képes a thrombocyták számát növelni és essentialis thrombopeniában a vérzéseket nem befolyásolja. Ujab-





ban 10 essentialis thrombopeniában az ascorbinsav hatástalannak bizonyult, 1 esetben az adás 9. napján a beteg agyvérzés következtében meghalt. 10 eset közül 5-ben nem lehetett telítési hiányt kimutatni, 5 esetben az 540—2.200 mg között ingadozott. A telítés dacára sem a thrombocyták számában, sem a klinikai tünetekben számottevő javulás nem következett be. Tüneti thrombopeniák közül 2 esetben szintén hatástalan volt a C-vitamin, egy nyirokcsomó tuberculosissal kapcsolatos vese és bőrvérzésekkel járó thrombopenia esetében a thrombocyták száma nem változott, a vese és bőrvérzés ellenben megszűnt. E beteg vizeletében több napon át C-vitamin nem volt kimutatható (Bonsignore-Martini eljárással) s a telítési hiány 4120 mg-ot tett ki. Két fertőző betegséggel (polyarthrititis, illetőleg influenza) kapcsolatos tüneti thrombopeniás betegben salicylkészítmények szedése után illetve minden kezelés nélkül a vérzések megszűntek és a thrombocytaszám rendesre nőtt.

Mi lehet az oka az ellenkező véleményeknek? Az egyik kétségtelen az, hogy heveny esetekben a post hoc ergo propter hoc elve érvényesül, holott a heveny fertőzésekkel kapcsolatos purpuráknak igen nagy önkéntes gyógyuló hajlamuk van. Máskor ugyanaz az ártalom, amely a csontvelő thrombocytaképző rendszerét támadja meg és thrombopeniás purporára vezet, ugyanakkor a fokozott C-vitamin szükséglet következtében praescorbutot idéz elő, amikor a thrombocyták hiánya következtében a vérzések sokkal könnyebben jöhetnek létre. Megszüntette a capillarisok laesióját okozó egyik tényezőt, a bőr és vesevérzés megszűnt a jelzett esetben anélkül, hogy a thrombocyták száma növekedett volna. Tapasztalatom szerint ugyanis kis (30.000 aluli) thrombocytaszám egymaga nem okoz okzetlenül vérzéseket.

Négy haemophiliás esetben az ascorbinsav hatástalannak bizonyult: nemcsak a vérzéseket nem befolyásolta, hanem az alvadás idejét sem rövidítette meg.

Öt vascularis purpura esetében szintén eredménytelen volt a C-vitamin. A bőrvérzések minden esetben változatlanul fennállottak vagy ismétlődtek, a capillaris resistenciát (C. R.) egyik esetben sem sikerült növelni vagy a fokozott permeabilitást megszüntetni.

Részből e kísérletek eredménytelensége, részben Szent-Györgyi korábbi vizsgálatait, melyek a flavonoknak a növényi sejtek oxydatiós folyamataiban jelentős

szerepére mutattak rá, vezette *Szent—Györgyit* és *Rusznnyákot* arra, hogy a növényvilág e fontos festékanyagait, amelyeket a táplálékunkkal nap-nap után nagy mennyiségben veszünk magunkhoz, a különböző haemorrhagiás diathesisekben gyógyítás céljából alkalmazzák. Ezek a vizsgálatok azzal a meglepő eredménnyel végeződtek, hogy a flavonok bizonyos csoportja, melyet *Szent—Györgyi* citromléből állított elő, a capillarisok áteresztődését csökkenti nemcsak haemorrhagiás diathesisekben, hanem olyan esetekben is, melyekben a capillarisok átjárhatóságának kóros fokozódása volt kimutatható. Ezt az anyagot, minthogy előállítására citromból történt, *Szent—Györgyi* és *Rusznnyák* citrinnek, illetőleg P-vitaminnak nevezte el, habár vitamin jellegének bizonyítása még nem sikerült. A citrin e hatásának kimutatása részben a capillarisok áteresztőképességének vizsgálatára irányuló módszerekkel, részben klinikai megfigyelésekkel történt. A vizsgáló módszerek az egyébként szokásos-vérzésidő, thrombocytaszám meghatározáson stb. kívül a következők voltak: 1. *Landis*. 2. *Borbély* módszere. A *Landis*- módszernek lényege annak megállapításából áll, hogy a capillarisok képesek-e művileg fokozott filtrációs erőnek ellenállni. *Eppinger* és *munkatársai* különböző erősségű leszorítást alkalmazva arra az eredményre jutottak, hogy fél óráig tartó 40 Hgmm nyomás (leszorítás) normalis egyénekben sem plasmafolyadék, sem fehérjepermeabilitást nem képes létrehozni. Ezzel szemben azokban a betegségekben, amelyekben „serosus gyulladás” áll fenn, így fertőzőbetegségek, hepatocellularis icterus, stb. az érfalak anoxaemia következtében átjárhatók lesznek, a szövetek és a vérplasma között ioneltolódás jön létre, a szövetek K tartalma csökken, viszont a Na és Ca tartalma fokozódik és fordítva. Ilyenkor már kisfokú nyomásfokozódás következtében plasmafolyadék, sőt fehérje kiáramlás jön létre.

Vizsgálataimban e módszer főleg abból a szempontból érdekelt, hogy kiválaszthatjuk a fokozott permeabilitással járó eseteket és ezekben azután a citrint alkalmazhatjuk. E vizsgálataink során 118 részben normalis, részben kóros esetekben határoztuk meg a C. R.-át és *Landis* módszerével a capillarisok áteresztődését. Ezeket az eredményeket a következőkben foglalhatom össze.

1. Normalis egyénekben fehérje átvándorlás nem jön létre. Folyadék kiáramlása észlelhető ugyan, de ennek mennyisége legföljebb 7—8 ccm.

2. Feltűnő a heveny rheumás infekciók csoportjába tartozó betegségekből (polyarthrit, endo-myokarditis stb.) észlelhető alacsony C. R. és fokozott permeabilitás, mely különösen nagy fokot ér le a különböző kimutatható streptococcusos fertőzésekben.

3. A heveny nephritisek, de különösen nephrosisek eseteiben a filtratum mennyisége 24 ccm-et, a capillaris filtratum fehérjetartalma pedig 5—6%-ot is elérhet; ezzel szemben idült nephritis és polyarthritisek eseteiben fokozott permeabilitás nem volt.

4. Érdekesen viselkednek a haemorrhagiás diathesisek; míg a vascularis purpurák minden esetében az alacsony C. R. mellett plasmafolyadék és fehérje fokozott átjárhatósága mutatható ki, addig a thrombopeniás purpurákban ez nem volt észlelhető.

5. Eppinger és munkatársai által közölt „serosus gyulladás” eseteiben teljesen azonos eredményeket érttem el, de olyan esetekben is, amikor az nem gyulladásos állapot jött létre (nephrosis), nagyfokú permeabilitás volt kimutatható.

Korábbi közleményemben részletesen beszámoltam arról, hogy a citrin tudja-e javítani vagy megszüntetni a fokozott áteresztőséget: 25 esetből 20-ban hatásos volt, csupán a következő esetekben nem befolyásolta azt: empyema thor., periton tub., morb., mac., Werlhofi, uraemia, neosalv. dermatitis esetei. Minthogy a flavon (flavonon, flavonol) festékek a növényvilágban igen elterjedtek, felmerült az a kérdés, hogy az ide tartozó többi festékanyag is rendelkezik-e biológiai hatással. Bruckner és Szent-Györgyi vizsgálatai szerint a citrin eddig legalább 3 flavonféleségből áll, ú. m. hesperidin, eriodiktyol és homoio-eriodityolból. A fenti 3 flavonféleségen kívül kipróbáltam a rendelkezésemre álló összes flavonféleségeket, de ezek közül csak azok bizonyultak hatásosnak — bár nem olyan mértékben mint a citrin — melyek a citromlében fordulnak elő. A többi flavonféleségek úgyszólván hatástalanok voltak, nem is szólva arról, hogy intravénásan adva, sokszor collapsushoz hasonló állapotot idéztek elő; citrintől ezt sohasem észleltük. Tévedések tehát azok a megállapítások, amelyek a citrint hesperidinnel azonosítják, nem is szólva azokról a vizsgálatokról, amelyek olyan készítmények-

kel történnek, amelyekben flavonok sem chemiai, sem biológiai úton nem voltak kimutathatók.

Amint már említettem, a capillarisfal ellenállóképességének vizsgálatára *Borbély* módszerét is felhasználtam. Ez tudvalevőleg a *Hecht*-féle szívási próbán alapul. Azóta sokan kipróbálták és megbízhatónak találták. Számos előnye között legfontosabb az, hogy mennyiségi adatokat szolgáltat. Kis területen alkalmazhatósága, az ismétlés lehetősége, több capillaris terület összehasonlító vizsgálata, mind olyan tulajdonságok, amelyek klinikai használatra igen alkalmassá teszik. Ez irányban folytatott vizsgálatok kiderítették, hogy a diabetesen kívül „vörös hypertoniában”, heveny rheumás polyarthritisen szenvedő betegek nagy %-ban mutatható ki alacsony C. R. Citrin-nel számos esetben sikerült az alacsony C. R.-t a rendes szintre vinni. Természetesen citrinnel sem voltak 100 %-osak az eredmények: így teljesen hatástalannak bizonyult diabetes, arteriosclerosis, panmyelophthisis eseteiben. Ismét egy bizonyíték arra, hogy az érfal működése sok tényezőtől függ.

Ismételten hangsúlyozom, mivel az irodalomban számos félreértő közlemény jelent meg, hogy a *citrin thrombopeniás purpurák eseteiben* teljesen hatástalan, a thrombocyták számát egyáltalában nem befolyásolja, sőt ilyen esetekben a C. R.-t és fokozott áteresztőségét is csak kivételesen javította meg. Eredménytelen volt a therapiás eljárás az összes panmyelophthisis és haemophilia eseteiben is. Ezzel szemben 9 vascularis purpura közül 8 esetben teljes gyógyulás, 1 esetben javulás következett be. Az összes vascularis purpura eseteiben az alacsony C. R.-t sikerült szabályos értékre emelni és a hajszálerek fokozott átjárhatóságát megszüntetni. Az eddig kezelésbe vett 8 vascularis purpura közül 2 esetben a vérzések a citrinkezelés után 4—6 hét múlva kiűltek, úgyhogy a kezelést többször ismételni kellett, míg a vérzések teljesen megszűntek.

Az elmondottakból világosan kitűnik, hogy a citrinnek is megvan a maga javallati területe. Teljesen céltalan az adagolása haemophilia, panmyelophthisis és thrombopeniás purpurák ellen.

Végeredményben a haemorrhagiás diathesiseknek C-vitaminnal, illetőleg citrinnel való kezelésére vonatkozólag a következőket mondhatom:



1. Nagyszámú (20) haemorrhagiás diathesis esetében alkalmazott C-vitamin *minden esetben* eredménytelen volt.

2. Tüneti vérzékenységnél (haemophiliát kivéve) csak akkor volt hatásos az ascorbin kezelés, ha nagyfokú telítési hiánnyal járt (ez 1 haemophilia, 2 vascularis purpura és 5 essentialis thrombopenia esetében volt észlelhető).

3. „Savós gyulladás” eseteiben nemcsak plasmafolyadék, hanem fehérje kivándorlás is észlelhető, de ugyanez kimutatható vascularis purpura, nephrosiban is.

4. A citromléből előállított citrin a haemorrhagiás diathesisek közül csak vascularis purpura eseteiben képes a vérzéseket megszüntetni.

5. Sem a C-vitamin, sem a citrin nem befolyásolja a thrombocyták számát és nem csökkenti az alvadási időt.





# Különlenyomat az Orvosi Hetilap 1940. évi febr. 10-ki 6-ik számából



A Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár.)

## C-vitamin-szükséglet és fedezése.

Irta: Armentano Lajos dr.

Az ember napi C-vitamin szükségletének megállapítása nemcsak elméletileg, hanem a táplálkozás és fejlődés szempontjából is elsőrangú fontosságú. Előző közleményeimben részletesen rámutattam arra az összefüggésre, amely a fertőző betegségek és a C-vitamin anyagcsere között fennáll, így az eredményeket csak összefoglalva említem meg: 1. Fertőző betegségek lázas szakai alatt a betegek 300 mg i. v. C-vitaminnal nem telíthetők. 2. Ha a lázas szakban csupán normális C-vitamin bevitel történt, akkor a reconvalescentiában tetemes C-vitamin hiány, illetőleg hypovitaminosis áll elő. 3. Fokozott C-vitamin bevitellel létrehozott telítési állapot is látszólag megszűnhet —, annak ellenére, hogy a fokozott bevitelt tovább folytatjuk, ha közben lázas fertőző betegség (angina, influenza stb.) támad. Az a beteg, aki napokon keresztül nagy mennyiségű (300 mg) ascorbinsav adagolás után már 160—220 mg ascorbinsavat ürített ki, egyszerű lázas meghülés bekövetkezésekor csupán 50—60 mg-ot választott ki. Ugyanez a jelenség észlelhető mesterségesen előidézett lázas állapotban, pl. Pyrifer inj. után. Lázas betegség alatt tehát a C-vitamin szükséglet sokszorosán fokozódik, viszont scorbut és Möller-Barlow kórnak már kezdeti szakában rohamosan csökken a fertőzésekkel szembeni ellenálló képesség. E megállapításokból azt a fontos következtetést vonhatjuk le, hogy a fertőző betegségek keletkezésében, majd lefolyásában egyik fontos tényező a szervezet vitaminraktárainak állapota. A hypo-

vitaminosisnak másik fontos jelentősége a terhesség, illetőleg a szoptatás alatt van. Hypovitaminosisos anya nem képes elegendő C-vitamint juttatni csecsemőjének.

Az elmondottak már egymagukban is legendák annak igazolására, hogy a C-vitamin napi szükségletének megállapítása nem sablonos kérdés, amely felett nyugodtan napirendre térhetünk s valóban mindazok, akik vitaminokkal foglalkoznak — érzik e kérdés súlyát s az nap-nap után ismét felszínre kerül.

Táplálkozásunkat nem úgy kell megválasztani, hogy a szervezetnek az egyensúly helyzet felborulásának kikerülése végett minden compensáló mechanizmusát igénybe kelljen vennie, hanem ellenkezőleg — Szent-Györgyi szavaival élve — „minden káros behatással szemben a legnagyobb ellenállást tudjon kifejteni és minden követelményeknek a legjobban megfeleljen.” C-vitamin anyagcsere szempontjából ez az állapot kétségkívül az, amikor a sejteknek bőségesen áll rendelkezésükre ascorbinsav. Éppen ezért tartom helytelennek a C-vitaminszükséglet meghatározására azt a módszert, amely abból indul ki, hogy mennyi az az ascorbinsav-mennyiség, amely a scorbutos tünetek visszafejlesztésére elegendő. Sokkal megfelelőbb a Hamel és Wachholder-féle eljárás. Ők a kísérleti egyéneket először telítették, azután a bevitt C-vitamin mennyiséget fokozatosan csökkentették, miközben állandóan meghatározták a visszatartott C-vitamin mennyiségét. Minthogy ilyen módon 55 mg összesbevétel mellett is a visszatartott mennyiség átlagosan 45—55 mg-ot tett ki, ezért naponta 50 mg felvételt feltétlenül szükségesnek tartanak. Klinikánkon az általam használt eljárás — amely megegyezik lénnyében van Eekelen módszerével — abban áll, hogy telítés után 28 napig a táplálékkal naponta csak 20 mg C-vitamint viszünk be, majd utána ismét elvégezzük a terhelést ugyanazon C-vitamin mennyiséggel, mint első alkalommal. A telítéshez szükséges összmennyiségekből levonjuk a kiválasztott ascorbinsav összegét, a visszamaradt mennyiséget 28-cal osztva, a kapott értékhez 20-at hozzáadva, megkapjuk az illető napi C-vitamin szükségletét. E módszer segítségével kapott eredmények 42—70 mg között ingadoznak, ami átlagosan 56 mg-nak felel meg. Ez a szükséglet azonban csak a mindennapi életre vonatkozik, mely rendszeren infectionmentesen és az általános napi munka elvégzésével jár. Ha azonban tekintetbe



vesszük azt, hogy sportteljesítmények, nehéz testi munka után a szükséglet jóval nagyobb (*Hamel, Schröder*) és ha látjuk a különböző fertőzéssel kapcsolatosan a szükségletnek óriási megnövekedését, akkor igazat kell adni *Szent-Györgynek* abban, hogy az 50 mg csak minimumot jelent, viszont a „tökéletes egészséghez” szükséges napi C-vitamin mennyiség még ennél is több.

*Rietschel* szerint fokozott C-vitamin adagolás után (500 mg naponta) gyermek és felnőtt korban egyaránt hypervitaminosisra utaló tünetek fejlődnek ki: étvágytalanság, dyspepsiás tünetek, álmatlanság, a thrombocyták szaporodása stb. Csecsemő- és gyermekkorra vonatkozólag tapasztalatom nincs, azonban felnőtt korban a C hypervitaminosis létezését a leghatározottabban meg kell cáfolnom. Önkísérletben 20 napon át 500 mg ascorbinsav peroralis bevétele a legcsekélyebb kellemetlenséget sem idézett elő. Eddigi kísérleteim folyamán kb. 150 esetben heteken keresztül napi 300—500 mg ascorbinsav peroralis vagy intravénás adagolása subiectiv és obiectiv elváltozásokat nem hozott létre. Felnőtt korban tehát az ascorbinsavnak nagy adagban, hosszú időn át történő adagolása mellett *sincs toxicus hatása, sem hypervitaminosisra utaló tüneteket nem idéz elő*, mert a szervezetnek megfelelő utak állanak rendelkezésére a felesleg eltávolítására: elraktározás, oxydatio, kiválasztás.

A C-vitamin napi szükségletnek 50 mg-ban vagy még azon felüli megállapítása kétségkívül nehéz feladatot ró a dietetikusokra. Nagy C-vitamin tartalmuknál fogva leginkább a következő élelmiszerek alkalmasak a szükséglet fedezésére: csipkebogyó, narancs, citrom, grapefruit, földieper, ribizli, kelbimbó, karalábé; a hús és lisztfélék nem tartalmaznak számbavehető C-vitamint, a burgonya kivételével. Ez utóbbi azért fontos, mert nemcsak sok C-vitamint tartalmaz, de a főzés által alig pusztul el. Úgy látszik, a burgonyában vannak védőanyagok, melyek az ascorbinsav bomlását megakadályozzák. Azok a kísérletek, amelyeket a nyers és főtt burgonya ascorbinsav tartalmának meghatározására végeztem, azt mutatják, hogy míg a nyers 21.0—24.0 mg-ot (100 g-ban), addig a főtt újburgonya 19.0—23.0 mg ascorbinsavat tartalmaz. A régi burgonya azonban már koránt sem tartalmaz ennyi C-vitamint; főtt állapotban csak 4.0—6.0 mg-ot 100 g-ban (*Dagulf*).

Nyáron a gyümölcsök és főzelékek, valamint az újborgonya a szegény néposztály részére is bőven fedezik a napi szükségletet. Télen és kora tavasszal azonban már sokkal rosszabb a helyzet. Minthogy a gyümölcsökben lévő ascorbinsav a leginkább használatos befőzéseknél úgyszólván teljesen elpusztul, nem marad más hátra, mint a citrom és a narancs; az újborgonyában ugyanis fokozatosan csökken a C-vitamin tartalom, úgyhogy télen már 1 kg burgonyát kellene fogyasztani erre a célra.

Mint bőséges C-vitamin forrás szerepelnek azonban a különböző paprikaféleségek. Különösen nagy mennyiségben van jelen a zöld és a paradicsompaprikában. Ez utóbbival kapcsolatosan főleg az a kérdés érdekelt, hogy e típusosán magyar terménnyel miként lehetne télen is a szükségletet fedezni. A kérdés annál könnyebben megoldhatónak látszott, minthogy Magyarországon számos gyár foglalkozik a paradicsompaprika konzerv készítésével, amely azután különböző név alatt (Vitapric, Pritamin stb.) kerül forgalomba. Klinikánkon a Pritamin nevű készítményt próbáltam ki, amely a gyár szerint 0.6 g % C-vitamint tartalmaz; ezt közvetlen meghatározásaink is igazolták. Biológiai kísérletekben úgy jártam el, hogy egyrészt meghatároztam azt a Pritamin mennyiséget, amely elegendő a tengerimalac scorbut kifejlődésének megakadályozására, másrészt terheléses vizsgálatokat végeztem egészséges és beteg emberen, figyelemmel kísérve azt, mennyi idő alatt lehet telítést elérni, megfelel-e a telítés ideje azoknak az eredményeknek, amelyeket kristályos C-vitaminnal végzett terheléseknel kaptam. Minthogy ezeket a terheléseket 300 mg ascorbinsavval végeztem, ennek megfelelőleg a kísérleti egyéneknek naponta 50 g Pritamint adagoltam 600 ccm tejben elkeverve.

A vizeletben a meghatározásokat részben Tilmanns, részben Bonsignore-Martini eljárással összehasonlítólág végeztem. Néhány esetben figyelemmel kísértem a vér ascorbinsav tartalmának viselkedését is. A vér ascorbinsav szintjét Lund módszerével határoztam meg.

Ezek a terheléses vizsgálatok ugyanazokat az eredményeket adták, mint amikor a terheléseket 300 mg kristályos C-vitaminnal végeztem: normális egyénekben már a 3—4 napon, kóros esetekben is (melyekben már előre nagyfokú hiány volt várható), a 9—10, de legkésőbb a 14 napon sikerült telítést elérni; napi 50 g Pritaminnal

a legsúlyosabb pneumonia, influenza, Basedow-kórral stb. kapcsolatos hypovitaminosisok kiküszöbölhetők voltak. Ugyanakkor a vér ascorbinsav szintje 0—0.2 mg%-ról 1.2—2.0 mg%-ra emelkedett. A Pritamin tehát elsőrangú vitaminforrás, melyből napi 10 g (egy csapott kávéskanál) elegendő a szoros szükséglet fedezésére.

Vizsgálataim eredménye:

1. Mesterséges lázban a C-vitamin specifikus dinamikus elhasználódása erősen fokozódik. E mennyiség közvetlen kiszámítható.

2. Minthogy a telített állapot az optimalis, a napi szükséglet meghatározására célszerű a telítési kísérletet kétszer elvégezni ugyanabban az egyénben, a két terhelés között naponta pontosan meghatározott C-vitamin bevitelből és a másodszori telítéshez szükséges ascorbinsav mennyiségből a napi szükséglet könnyen kiszámítható.

3. E módszer szerint a napi szükséglet 45—56 mg között mozog, azonban lázas állapotban, fertőző betegségekben, sportteljesítmények és nehéz testi munka alatt sokkal magasabb.

4. A magyarországi paprikakonzervek az állás és konzerváló eljárások folyamán is megtartják C-vitamin tartalmukat, úgyhogy igen fontos vitaminforrást képviselnek. A Pritaminból pl. naponta 10 g (egy csapott kávéskanál) elegendő a szükséglet fedezésére, 50 g bevitellel pedig a súlyosabb fertőző betegségek okozta hiányok 9—10, legfeljebb 14 nap alatt megszüntethetők.

5. Nagyszámú (150 eset) és hosszú időn át (4—6 hét) végzett terheléses kísérletek, amelyek naponta 300, illetőleg 500 mg kristályos ascorbinsavval történtek, azt mutatták, hogy a C-vitaminnak ilyen nagy adagban és hosszú időn át történő adagolása sem okoz semmiféle kellemetlen tünetet, tehát *C-hypervitaminosis nem létezik*.

24 óra alatt vizelettel kiürített mennyiség.

Diagnosis	Terhelés előtt	50 g. Pritamin kezelés után														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
		napon														
Normalis	23	25	39	87	161											
Normalis	26	45	66	171												
Basedow	24	26	16	22	31	24	105	126	129	110	122	144	137	163	150	269
Endokarditis	15	13	17	19	13	21	30	53	93	109	175	159	192			
Neuropathia	10	21	23	20	24	27	83	160								
Bronchopneumonia	20	16	20	22	30	26	19	25	39	111	219					
Influenza Bronchopneumonia	18	34	29	36	20	59	185									
Influenza Bronchopneumonia	29	30	10	21	28	43	135	157	125	137	193					
Pleuritis exsudativa	13	19	25	21	26	29	28	30	80	165						
Pneumonia crouposa	18	9	19	16	14	14	16	32	101	86	100	125	155	155		
Haemophilia	7	11	8	14	21	23	101	131	211							
Atrophia musc. progr. spinalis	39	18	36	32	38	35	36	26	28	59	54	116				
Purpura thrombopenia	23	24	35	51	32	38	68	112	194	153						
Hyperthyreosis	7	7	12	31	62	99	53	93	114	174						
Pyorrhea alveolaris	23	23	27	16	22	23	23	19	29	33	40	64	123	123	177	189
Asthma bronchiale	9	3	3	10	12	43	60	68	60	205						







Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ung. Franz Joseph Universität in Szeged,  
Ungarn (Direktor: Prof. Dr. St. Rusznyák).

## Der Vitamin C-Bedarf und dessen Deckung.

Von L. Armentano.

Eingegangen am 2. Oktober 1939.

Die Bestimmung des Tagesbedarfes des Menschen an Vitamin C hat nicht nur vom theoretischen, sondern auch vom Standpunkt der Ernährung und Entwicklung hervorragende Bedeutung. In meinen früheren diesbezüglichen Mitteilungen wies ich eingehend auf den Zusammenhang zwischen den Infektionskrankheiten und dem Vitamin C-Stoffwechsel hin; die dort beschriebenen Ergebnisse lassen sich folgendermassen kurz zusammenfassen: 1. Während des fieberhaften Stadiums der Infektionskrankheiten kann man bei den Kranken durch die intravenöse Verabreichung von 300 mg Vitamin C keine Sättigung erzielen. 2. Wird zur Zeit des Fieberstadiums Vitamin C bloss in normalen Mengen eingeführt, dann entsteht während der Rekonvaleszenz ein deutliches Vitamin C-Defizit, bzw. eine Hypovitaminose. 3. Der durch die gesteigerte Vitamin C-Zufuhr erreichte Sättigungszustand kann — auch wenn man die gesteigerte Zufuhr nicht unterbricht — scheinbar aufhören, wenn inzwischen eine interkurrente Krankheit (Angina, Grippe usw.) aufgetreten ist. Der Kranke, der nach der tagelang anhaltenden Verabreichung von grossen Mengen (300 mg) Ascorbinsäure schon 160 bis 220 mg Ascorbinsäure entleert hatte, entleerte bei dem Auftreten einer einfachen Erkältung bloss 50 bis 60 mg. Dieselbe Erscheinung ist auch bei künstlich erzeugtem Fieber — z. B. nach einer Pyrifer-Injektion — zu beobachten. In derartigen Fällen erzeugten wir bei dem Kranken zuerst den sog. Sättigungszustand, dann erhielt derselbe neben der intravenösen Verabreichung von je 300 mg Vitamin C jeden zweiten Tag die Pyrifer-Injektion. Bei diesem Verfahren ist auf den Zeitpunkt der beiden Injektionen besonders zu achten. Der Schüttelfrost und das Fieber treten meist erst 4 bis 5 Stunden nach der Pyrifer-Injektion auf; wird also die Ascorbinsäure *vor* der Pyrifer-Injektion intravenös verabreicht, dann wird der grösste Teil

der ersteren ausgeschieden, bevor sich das Fieber einstellt. Das Vitamin C ist daher zumindest 2 Stunden *nach* der Pyrifer-Injektion zu verabreichen, damit dessen stärkste Konzentration im Blut mit dem Fieber zusammenfalle. Bei dieser Einstellung ist folgende Erscheinung zu beobachten (siehe Abb. 1): an den Tagen ohne

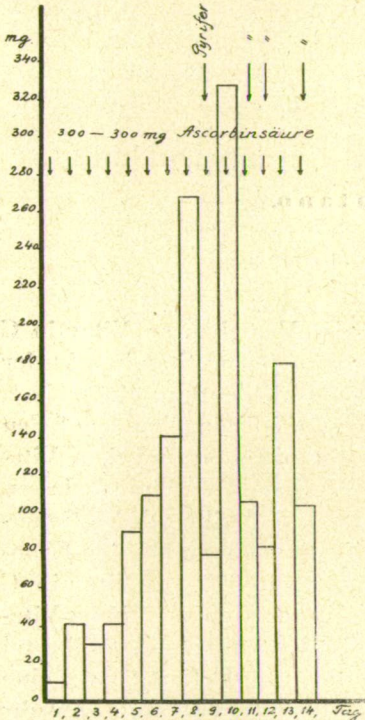


Abb. 1.

Pyrifer ist die Ausscheidung am stärksten, während sie an den Tagen mit Pyrifer bedeutend schwächer ist. Zu demselben Ergebnis gelangten neuerdings Hausberger und Neuenschwander-Lemmer, Döbelstein und Falke, die fanden, dass die im intermediären Stoffwechsel verbrauchte Vitamin C-Menge zu berechnen ist, wenn man die während des Fiebers ausgeschiedene Menge vom bei Sättigung eingestellten Wert abzieht. Diese Schlussfolgerung ist richtig, wenn man annimmt, dass sich der Schwellenwert der Niere während des Fiebers nicht ändert. Diesbezüglich sind meinerseits weitere Untersuchungen im Gange; einzelne Erscheinungen weisen nämlich darauf hin, dass während des künstlich erzeugten Fiebers nicht nur die Oxydation des Vitamins C, sondern vorübergehend auch der Schwellenwert der Niere ansteigt.

Jedenfalls ist mit der Tatsache zu rechnen, dass der Vitamin C-Bedarf zur Zeit einer fieberhaften Erkrankung — mag dies eine einfache Erkältung, Angina oder dergleichen sein — wesentlich zunimmt. Auf der anderen Seite ist daran zu erinnern, dass bei Skorbut oder bei der Möller-Barlow'schen Krankheit die Widerstandskraft gegen Infektionen schon im Anfangsstadium sehr rasch abnimmt. Aus diesen Umständen darf der wichtige Schluss gezogen werden, dass *bei der Entstehung und dem Verlauf der Infektionskrankheiten der Zustand der Vitaminreserven im Organismus eine wichtige Rolle spielt*. Von grosser Bedeutung ist die Hypovitaminose ferner während der Schwangerschaft bzw. während der Laktation. Die an einer Hypovitaminose leidende Mutter ist nicht imstande, den Säugling mit der genügenden Menge Vitamin C zu versorgen, wodurch der Säugling in den Zustand des Vitamin C-

Defizits gelangt (siehe neuerdings die Untersuchungen von **B a u m a n n**, **R i e t s c h e l** u. a. über den verschiedenen Vitamin C-Gehalt der Muttermilch). Die Behauptung **B e z s o n o f f s**, dass der Säugling im ersten Lebensjahr imstande sei, selbst Ascorbinsäure zu synthetisieren, darf heute als widerlegt gelten. Man muss hingegen daran denken, dass wohl eine grosse Anzahl von Ernährungsstörungen im Säuglingsalter auf der Hypovitaminose der Mutter beruhen mögen.

Aus dem wenigen, bisher Gesagten geht schon deutlich hervor, dass der Bestimmung des Tagesbedarfes an Vitamin C grosse praktische Bedeutung zukommt. In neuester Zeit stellte **R i e t s c h e l** fest, dass der Bedarf an Vitamin C täglich nur 15—20 mg beträgt. Er gelangte zu diesem Ergebnis auf dem Wege folgender Ueberlegung: die Ascorbinsäure spielt im Organismus die Rolle eines Katalysators und kann sich als solcher dadurch regenerieren, dass die Dehydroascorbinsäure je nach Bedarf durch Hydrierung wieder zu Ascorbinsäure reduziert wird. Durch diese Resynthetisierung der Ascorbinsäure kann der Gleichgewichtszustand lange Zeit hindurch aufrecht erhalten bleiben. Bei den Ernährungsverhältnissen in Deutschland beträgt der tägliche Vitamin C-Verbrauch im allgemeinen nicht mehr als 20 bis 25 mg. Wollte man also als Tagesbedarf 50 mg annehmen, dann müsste sich — bei dem tatsächlichen Verbrauch von 20—25 mg — früher oder später bei jedermann eine Avitaminose entwickeln. **R i e t s c h e l** hält es auch für unrichtig, den Tagesbedarf auf Grund des Sättigungsdefizits zu berechnen, wichtig sei bloss jene Vitamine C-Menge zu bestimmen, die zur Behandlung bzw. Vorbeugung des Skorbuts genügt. Diesbezüglich stützt er sich teils auf die Erfahrungen bei der Wiener Skorbut-epidemie während des Weltkrieges sowie auf die Ergebnisse des Selbstversuches seines Assistenten, der 100 Tage Vitamin C-freie Nahrung zu sich nahm, ohne dass Skorbut aufgetreten wäre, obwohl der Ascorbinsäurespiegel im Blut auf 0 gesunken war.

Den Behauptungen **R i e t s c h e l s** wollen wir hier die neuesten Mitteilungen von **S z e n t - G y ö r g y i**, ferner **S t e p p** und **S c h r ö d e r** gegenüberstellen, deren Ergebnissen wir in vollem Masse beistimmen. Der Irrtum **R i e t s c h e l s** liegt u. E. darin, dass er zwischen der „scheinbaren und vollkommenen Gesundheit“ keinen Unterschied macht. Der Umstand, dass sich bei einem Individuum keine Anzeichen des Skorbuts entwickelt haben, besagt noch nicht, dass die betreffende Person vollkommen gesund sei. Meine in den letzten Jahren gesammelten Erfahrungen, über die ich an anderer Stelle berichtete, zeigen deutlich, dass skorbutartige Erscheinungen nicht zu den Seltenheiten gehören. Man muss sich fragen, wie es möglich sei, dass es zahlreiche Menschen gibt, in deren Blut keine

Ascorbinsäure nachzuweisen ist, deren Harn reduzierende Stoffe in so geringer Menge enthält, dass diese bestimmt nicht der Ascorbinsäure entsprechen, bei denen aber dennoch keine Blutungen auftreten und auch die Kapillarresistenz nicht verringert ist. Worin mag nun die Ursache zu suchen sein, die schliesslich den Skorbut herbeiführt? Mangelhafte Ernährung und gleichzeitig der Mangel gewisser wichtiger Stoffe in den Nahrungsmitteln (Flavone?), oder eine Infektion, die die Widerstandskraft des Organismus schwächt und diesen auch für andere Schädigungen empfänglicher macht? Diese und auch andere Fragen harren noch der Beantwortung.

Wenn man das Blut und den Harn von Personen, die eine Vitamin C-arme Nahrung zu sich nehmen, ständig beobachtet und dabei die stete Abnahme der Ascorbinsäuremenge im Blut und Harn feststellt, muss man unwillkürlich daran denken, dass der Organismus auf die mangelhafte Zufuhr nicht mit einer Resynthese antwortet, sondern dass er sich — wie in anderen ähnlichen Fällen — durch die Verminderung des Vitamin C-Verbrauches auf ein Minimum schützt und das gespeicherte Vitamin C erst im äussersten Notfall freigibt. Die weitere Forschung in dieser Richtung wird leider dadurch erschwert, dass die genaue Rolle der Ascorbinsäure im intermediären Stoffwechsel derzeit noch unbekannt ist. Keinesfalls darf man den Zustand als „vollkommene Gesundheit“ ansprechen, bei dem das Eingreifen (bzw. der Fortfall) eines Faktors genügt, um bei dem bis dahin hypovitaminotischen Individuum den Ausbruch des Skorbut hervorzurufen. Man soll also die Nahrung nicht so zusammenstellen, dass der Organismus — um die Aufhebung des Gleichgewichtszustandes zu vermeiden — nötigenfalls gezwungen sei, alle seine kompensierenden Mechanismen in Anspruch zu nehmen, sondern dass er im Gegenteil imstande sei, „... gegen alle schädigenden Einflüsse den grössten Widerstand zu leisten und allen Anforderungen am besten zu entsprechen...“ (Szent-Györgyi). Vom Standpunkt des Vitamin C-Stoffwechsels wird dieser Forderung zweifellos dann am ehesten entsprochen, wenn *den Zellen die Ascorbinsäure reichlich zur Verfügung steht*. Aus diesem Grunde scheint mir auch das Verfahren zur Berechnung des Vitamin C-Bedarfes, das auf der Bestimmung jener Ascorbinsäuremengen beruht, die zur Heilung der Skorbut-Erscheinungen notwendig ist, unrichtig zu sein. Viel mehr entspricht unserem Zweck das Verfahren von Hamel und Wachholder. Diese Forscher brachten die Versuchspersonen zuerst in den Zustand der Sättigung, dann wurde die Menge des eingeführten Vitamins C allmählich vermindert und inzwischen die Menge des retinierten Vitamins C ständig bestimmt. Da bei der Zufuhr von insgesamt 55 mg die Retention ungefähr 50 mg beträgt, wird die Tageszufuhr von 50 mg jedenfalls für notwendig erklärt.

Das an unserer Klinik verwendete Verfahren stimmt im wesentlichen mit jenem von van Eekelen überein: nach Sättigung mit täglich 300 mg Ascorbinsäure werden 28 Tage hindurch mit der Nahrung täglich je 20 mg Vitamin C verabreicht und nachher die Belastung mit derselben Menge Vitamin C wie bei der ersten Gelegenheit wiederholt. Aus der zur Sättigung notwendigen Gesamtmenge wird die Menge der ausgeschiedenen Ascorbinsäure abgezogen, das Ergebnis durch 28 geteilt und zu dem so erhaltenen Wert 20 hinzugerechnet; das Endergebnis entspricht dem Tagesbedarf an Vitamin C. Die mit diesem Verfahren berechneten Werte schwanken zwischen 42 und 70 mg, was einem Durchschnittswert von 56 mg entspricht. Van Eekelen gelangte zu einem ähnlichen Ergebnis (50 mg), bzw. 0,8 bis 1,0 mg je kg Körpergewicht. Göthlin hält auf Grund seiner Untersuchungen mit Hilfe der Kapillarresistenz 0,39 bis 0,48 mg/kg für genügend, Stepp und Schröder hingegen erwähnen in ihrer letzten Mitteilung ebenfalls 50 mg. Dagulf hält diese Menge für übertrieben.

Wie aus den Aufzeichnungen des einschlägigen Schrifttums hervorgeht, sprechen sich die meisten Verfasser für einen Tagesbedarf von 50 bis 55 mg aus. Ausser Rietschel, dessen Auffassung weiter oben erörtert worden ist, sprechen sich noch die nordischen Verfasser (Göthlin, Dagulf) für einen niedrigeren Tagesbedarf aus; es ist daran zu denken, dass sich die Bewohner des Nordens im Laufe der Jahrhunderte der geringeren Zufuhr angepasst haben und dass dort der Tagesbedarf tatsächlich geringer ist.

Der Tagesbedarf von 50—55 mg bezieht sich nur auf das Leben des Alltags, bei dem die Tagesarbeit unter normalen Verhältnissen und ohne eine etwaige Krankheit (Infektion) in der gewohnten Weise verläuft. Sobald es sich aber um sportliche Leistungen oder um schwere körperliche Arbeit handelt, wird der Tagesbedarf wesentlich grösser. (Hamel, Schröder), um bei dem Auftreten einer Infektionskrankheit riesige Masse anzunehmen. Man muss daher Szent-Györgyi recht geben, dass die 50 mg bloss ein Minimum bedeuten und dass die zur Erhaltung der „vollkommenen Gesundheit“ notwendige Tagesmenge an Vitamin C noch mehr betrage.

Dagulf zweifelt daran, dass die Sättigung einem physiologischen Optimum entspräche; Rietschel erklärt neuerdings, dass bei der gesteigerten Vitamin C-Zufuhr (500 mg täglich) sowohl bei Kindern wie auch bei Erwachsenen Anzeichen der Hypervitaminose auftreten können: Appetitmangel, Dyspepsie, Schlaflosigkeit, Steigen der Thrombozytenzahl usw. Widenbauer berichtete schon früher über ähnliche Erscheinungen bei Säuglingen, hielt diese aber später nur für unangenehme, toxische Nebenerscheinungen.

In bezug auf Säuglinge und Kinder fehlt mir die persönliche Erfahrung; das Bestehen der Hypervitaminose im erwachsenen Alter muss ich aber entschieden widerlegen. In einem Selbstversuch konnte ich bei einer 20 Tage hindurch fortgesetzten täglichen Menge von 500 mg Ascorbinsäure nicht die geringste Unannehmlichkeit verspüren. Bei meinen bisher ausgeführten Versuchen (rund 150 Fälle) verursachte die wochenlang fortgesetzte Verabreichung von täglich 300 bis 500 mg Ascorbinsäure — peroral oder intravenös — weder subjektive Beschwerden noch objektive Veränderungen. Daraus darf man wohl den Schluss ziehen, dass die lange Zeit hindurch fortgesetzten *grossen Dosen der Ascorbinsäure beim Erwachsenen weder eine toxische Wirkung ausüben, noch Anzeichen der Hypervitaminose hervorrufen*. Offenbar stehen dem Organismus verschiedene Wege offen, um sich des Ueberflusses zu erwehren: Speicherung, Oxydation, Ausscheidung usw.

Vor längerer Zeit schon dachten wir an die Möglichkeit, die Ascorbinsäure könnte in grösseren Mengen ihre Wirkung als Säure ausüben und eine Verschiebung im Säure-Basen-Gleichgewicht verursachen. In Gemeinschaft mit Bentsáth konnten wir jedoch nachweisen, dass die Ascorbinsäure auch in grossen Dosen nur im geringen Grade und vorübergehend imstande ist, die Alkalireserve des Blutes zu vermindern und dass die Zahl der Thrombozyten weder in normalen noch in pathologischen Fällen durch Ascorbinsäure irgendwie beeinflusst wird. Die Annahme einer C-Hypervitaminose ist demnach abzulehnen.

Die Einstellung der Nahrungsaufnahme auf 50 mg Vitamin C täglich bedeutet für den Diätetiker nicht immer eine leichte Aufgabe. Unter den Nahrungsmitteln, die infolge ihres hohen Vitamin C-Gehaltes in erster Linie in Betracht kommen, sind folgende zu nennen: Obstarten: Hagebutte, Apfelsine, Zitrone, Grapefruit, Erdbeere, Johannisbeere; Gemüsearten: Blumenkohl, Kohlsprössling, Kohlrübe. Fleisch sowie die Mehlprodukte enthalten bekanntlich keine nennenswerten Mengen von Vitamin C; die Kartoffel bildet eine Ausnahme. Diese enthält nicht nur viel Vitamin C, sondern verfügt auch über Schutzstoffe, die den Zerfall der Ascorbinsäure verhindern, so dass diese durch das Kochen kaum geschädigt wird. Die Kartoffel stellt dadurch eines der wichtigsten Nahrungsmittel im Sinne der Vitamin C-Versorgung dar. Meine Untersuchungen über den Ascorbinsäuregehalt der rohen und gekochten Kartoffel ergaben, dass 100 g der rohen Kartoffel 21 bis 24 mg, 100 g der gekochten 19 bis 23 mg Ascorbinsäure enthalten. Diese Berechnung bezieht sich aber auf junge Kartoffeln, bei alten Kartoffeln nimmt der Vitamin C-Gehalt im gekochten Zustand bedeutend ab und beträgt je 100 g bloss 4 bis 6 mg (Dagulf). Will man nun be-



rechnen, wieviel man von den diesbezüglich wichtigsten Nahrungsmitteln zu verbrauchen hat, um den Tagesbedarf von 50 bis 60 g Vitamin zu decken, dann erhält man folgende Werte:

Hagebutte	10— 20 g	Himbeere	200 g
Apfelsine	60—100 g	Tomate	400 g
Zitrone	50—100 g	Apfel	1000 g
Blumenkohl	60—110 g	Kirsche	500 g
Johannisbeere	50— 60 g	Birne	2500 g
Erdbeere	100—120 g	Kartoffel jung	250 g
Spargel	200—220 g	Kartoffel alt	1000 g
Stachelbeere	200 g	Weinbeere	1000—3000 g

Praktisch besagt dies, dass im Sommer auch die minderbemittelte Volksschicht mit Hilfe der Obst- und Gemüsearten sowie der jungen Kartoffel in der Lage ist, den Tagesbedarf reichlich zu decken. Im Winter und zu Beginn des Frühjahres ist die Lage bedeutend schwieriger. Da die in den Obstarten vorhandene Ascorbinsäure durch die meist übliche Art des Einkochens sozusagen vollkommen vernichtet wird und da wie oben erwähnt, der Vitamin C-Gehalt der Kartoffel mit dem zunehmenden Alter derselben allmählich sinkt (man müsste im Winter etwa 1 kg Kartoffeln verzehren, um den Tagesbedarf an Vitamin C zu erreichen), kommt als ascorbinsäurereiches Nahrungsmittel für diese Jahreszeit nur die Zitrone und Apfelsine in Betracht.

Nun besitzen wir aber in den verschiedenen Paprikaarten eine reichliche Vitamin C-Quelle. An dieser Stelle erscheint es angezeigt, ein allgemein verbreitetes Missverständnis zu klären. Die Frucht des sog. Gewürz-Paprikas enthält unter allen Paprikaarten am meisten Vitamin C, dieses geht jedoch durch die verschiedenen Mahl- und Trockenverfahren vollkommen zugrunde, so dass das als Gewürz verwendete rote Paprikapulver kein Vitamin C mehr enthält. Das Vitamin C ist aber in grosser Menge in der noch grünen Paprikafrucht und insbesondere im sog. Tomatenpaprika, einer Kreuzung zwischen Tomate und Paprika, dessen rundliche, rote, fleischige Frucht der Schärfe vollkommen entbehrt und im rohen Zustand süßlich schmeckt, vorhanden. Wir befassten uns vornehmlich mit der letzterwähnten Art und wollten untersuchen, inwieweit es gelänge, mit Hilfe dieser Frucht den Bedarf an Vitamin C während der Wintermonate zu decken. Diese Aufgabe schien umso leichter lösbar, da es in Ungarn zahlreiche Fabriken gibt, die sich mit der Herstellung von Tomatenpaprika-Konserven befassen, die unter verschiedenem Namen (Vitapric, Pritamin usw.) in den Handel gebracht werden. Wir verwendeten an unserer Klinik das Präparat „Pritamin“, das nach den Angaben der Fabrik 0,6 % Vitamin C enthält, was wir durch unsere Bestimmungen bestätigen können. Bei meinen biologischen Versuchen wurde einerseits jene

Pritaminmenge bestimmt, die genügt, um die Entwicklung des Skorbuts beim Meerschweinchen zu verhindern, andererseits führte ich Belastungsversuche an gesunden und kranken Menschen aus. Bei diesen Versuchen bestimmten wir zunächst die Zeit, derer man bedarf, um die Sättigung zu erzielen und verglichen dann die verwendete Zeit mit jenen Ergebnissen, die wir bei den Belastungsversuchen unter Verwendung kristallischen Vitamins C erhalten hatten. Da wir die Belastungen mit 300 mg Ascorbinsäure ausführten, verabreichten wir den Versuchspersonen täglich je 50 g Pritamin mit 600 ccm Milch vermenegt.

Im Harn wurden die vergleichenden Untersuchungen teils nach dem Verfahren von Tillmans, teils nach jenem von Bon-signore-Martini ausgeführt. In einigen Fällen wurde auch der Ascorbinsäuregehalt des Blutes bestimmt; den Ascorbinsäurespiegel im Blut berechneten wir nach Lund. Die einzelnen Teilmengen des Tagesharnes wurden jede 6. Stunde untersucht; zur Konservierung des Nachtharnes benützten wir 2 % Metaphosphorsäure. Die Ergebnisse erhellen aus Tabelle I.

Tabelle I. Die in 24 Stunden mit dem Harn ausgeschiedene Menge.

No.	Name	Diagnose	Vor der Belastung	Belastung: 50g Pritamin															
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Tag
1.	F. S.	Normal	23	25	39	87	161												
2.	L. A.	Normal	26	45	96	171													
3.	J. C.	Basedow	24	26	16	22	31	24	105	126	129	110	122	144	137	163	150	269	
4.	J. P.	Endocarditis	15	13	17	19	13	21	30	53	93	109	175	159	192				
5.	P. A.	Neuropathia	10	21	23	20	24	27	83	160									
6.	A. V.	Bronchopneumonia	20	16	20	22	30	26	19	25	39	111	219						
7.	R. Cs.	Influenza Bronchopneumonia	18	34	29	36	20	59	185										
8.	S. S.	Influenza Bronchopneumonia	29	30	10	21	28	43	135	157	125	137	193						
9.	M. K.	Pleuritis exsudativa	13	19	25	21	26	29	28	30	80	165							
10.	J. J.	Pneumonia crouposa	18	9	19	16	14	14	16	42	101	86	100	125	136	156			
11.	J. Cs.	Haemophilie	7	11	8	14	21	23	101	131	211								
12.	J. P.	Atrophie musc. progr. spinalis	39	18	36	32	38	35	36	26	28	59	54	116					
13.	M. B.	Purpura thrombopenia	23	24	35	51	32	38	68	112	149	153							
14.	J. C.	Hyperthyreosis	7	7	12	31	62	99	53	93	114	174							
15.	E. H.	Pyorrhea alveolaris	23	23	27	16	22	23	23	19	29	33	40	64	60	123	177	198	
16.	M. F.	Asthma bronchiale	9	3	3	10	12	43	60	68	60	206							

Bei den hier beschriebenen Belastungsversuchen erhielten wir dieselben Ergebnisse wie bei der Verwendung von 300 mg kristalli-

schen Vitamins C. Bei gesunden Individuen konnte der Sättigungszustand schon am 3. bis 4. Tage, in pathologischen Fällen — bei denen an sich ein grosses Defizit zu erwarten war — am 9. bis 10., aber spätestens am 14. Tage erzielt werden. Bei Verwendung von 50 g Pritamin täglich liessen sich die mit schweren Fällen von Pneumonie, Grippe, Basedow usw. einhergehenden Hypovitaminosen beseitigen. Zugleich stieg der Ascorbinsäurespiegel im Blut von 0,0 bis 0,2 mg % auf 1,2 bis 2,0 mg %. Pritamin stellt demnach eine Vitaminquelle ersten Ranges dar; 10 g dieses Präparates — etwa 1 gestrichener Kaffeelöffel — täglich genügen, um den minimalen Bedarf zu decken. Auf dem Gebiete der Volksernährung kommt dem Präparat insbesondere in den Wintermonaten grösste Bedeutung zu, da der Bedarf an Vitamin C durch einheimische Nahrungsmittel (Milchprodukte, Kartoffel, Dunstobst usw.) nicht gedeckt werden kann und man auf die Einfuhr ausländischer Früchte (Apfelsine, Zitrone, Grapefruit) angewiesen ist.

### *Zusammenfassung.*

1. Bei künstlich erzeugtem Fieber nimmt der Verbrauch an Vitamin C bedeutend zu; die Menge lässt sich unmittelbar berechnen.

2. Der Sättigungszustand ist als optimaler Zustand anzusprechen. Zur Bestimmung des Tagesbedarfes ist es zweckmässig, den Sättigungsversuch bei derselben Versuchsperson zweimal auszuführen. Aus der zwischen den beiden Belastungen täglich genau bestimmten Vitamin C-Zufuhr und der zur zweiten Sättigung notwendigen Ascorbinsäuremenge lässt sich der Tagesbedarf leicht berechnen.

3. Auf diese Weise erhält man einen Tagesbedarf von 45 bis 56 mg; im Fieber, bei Infektionskrankheiten, Sportleistungen und schwerer körperlicher Arbeit ist dieser jedoch bedeutend höher.

4. Die ungarischen Paprikakonserven behalten ihren Vitamin C-Gehalt — trotz der Konservierung bzw. der Lagerung — in unveränderter Menge und stellen daher eine äusserst wichtige Vitaminquelle dar. Von dem Präparat „Pritamin“ genügen täglich 10 g, um den Tagesbedarf zu decken und bei der Zufuhr von 50 g täglich kann man das bei schweren Infektionskrankheiten entstandene Defizit in 9—10, spätestens in 14 Tagen beheben.

5. Die in grosser Zahl (150 Fälle) und lange Zeit hindurch (4—6 Wochen) fortgesetzten Belastungsversuche, bei denen täglich 300 bzw. 500 mg kristallische Ascorbinsäure verwendet worden war, zeigten, dass die Verabreichung von Vitamin C in so grossen Mengen und so lange Zeit hindurch keinerlei unangenehme Neben-

erscheinungen bereite; das Bestehen einer C-Hypervitaminose ist daher entschieden abzulehnen.

#### CONCLUSIONS.

*Le besoin corporel de Vitamine C et son approvisionnement.* Par L. Armentano.

L'état de saturation est à considérer comme le meilleur. La dose quotidienne nécessaire est de 45 à 56 mgr. En cas de fièvre, d'activité sportive ou de forts travaux corporels, le besoin journalier de vitamine C est plus considérable. Les conserves de paprika hongrois gardent intacte, malgré leur stérilisation, toute leur teneur en vitamine C. Les phénomènes d'hypervitaminose C sont exclus.

*Vitamin C Requirements and their Provision.* By L. Armentano.

A state of saturation is regarded as an optimal condition. The daily requirement is to be taken as from 45 to 56 mgr. This requirement is raised by fever, by sport and by heavy manual labour. Preserves of Hungarian paprika do not lose any of their vitamin C, in spite of sterilization. Symptoms of hypervitaminosis C have not been observed.

#### LITERATUR.

Armentano, Bentsáth, Hamori, Korányi, Zschr. ges. exp. Med. 1935, 96, 321. — Armentano, Zschr. klin. Med. 1936. — Armentano, Zschr. ges. exp. Med. 1939. — Baumann, Zschr. f. Vitaminf. 1939, 8, 22. — Bezsonoff, C. r. Soc. Biol. 1934, 116, No. 27, 1414. — Bonsignore, Martini, Biochem. Z. 1934, 273, 170. — Dagulf, Ascorbinsäurestudien etc. Göteborg 1939. — Dobbelstein, Klin. Wschr. 1939, 610. — van Eekelen, Zschr. f. Vitaminf. 1938, 7, 254. — Falke, Klin. Wschr. 1939, 818. — Göthlin, zit. nach Dagulf. — Hamel, Klin. Wschr. 1938, 1105. — Hausberger und Neuenschwander-Lemmer, Klin. Wschr. 1939, 1119. — Rietschel und Mensching, Klin. Wschr. 1939, 273. — Rietschel, Klin. Wschr. 1939, 923. — Schroeder, Dtsch. med. Wschr. 1938, 1693. — Szent-Györgyi, Dtsch. med. Wschr. 1937, 1789. — Stepp und Schroeder, Klin. Wschr. 1939, 414. — Wachholder und Hamel, Klin. Wschr. 1938, 1740. — Widenbauer, Klin. Wschr. 1936, 1158.







# Különlenyomat az Orvosi Hetilap 1940. évi márc. 2-ki, 9-ik számából

---



A Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár.)

## A pneumonia újabb chemotherapiája.

Irta: Soóky Erzsébet dr., egyetemi tanársegéd.

1935 óta, miután Domagk a sulfamid vegyületek streptococcusfertőzés elleni jó hatását kimutatta, igen sok kísérlet indult meg arranézve, hogy a sulfamidoknak és nagyszámban előállított rokonvegyületeinek milyen hatása van más bakteriumos fertőzésekre. Többen hatásukat a különböző pneumococcusokra is kipróbálták s különösen az Ewins-Philipps által előállított para-aminobenzolsulfaminopyridint alkalmazták sikerrel, melyben a sulfamidgyök egyik H-atomját egy basikus pyridingyűrű helyettesíti. 1938-ban Whitby arról számolt be, hogy az új vegyület különösen az I., VII., és VIII. csoportba tartozó pneumococcusokra a leghatásosabb, de nem hatástalan a többire sem és lényegesen kisebb adagokban alkalmazható, mint az eddigi sulfamidvegyületek, mert azoknál sokkal hatásosabb és kevésbé toxikus. E közlemény után az angol, majd francia szerzők egész sora közölte megfigyeléseit és jó eredményeit és csaknem kivétel nélkül arra a megállapításra jutottak, hogy az új gyógyszer a pneumonia halálozási százalékát csökkenti, lázas időszakát megrövidíti és toxikus tüneteit enyhíti.

Jó therapiás eredményeket közölnek egyesek a gyermekek bronchopneumoniája és felsőlégutainak fertőzős betegségei esetében. Sokan acut gonorrhoeában, egyesek pneumococcus-meningitis, meningococcus-meningitis, pneumococcus sepsis, staphylococcus-sepsisben is észleltek az új vegyület után gyógyulást. Néhány esetben

endokarditis lentában is megpróbálták, de ezideig sajnos még sikertelenül.

Klinikánkon az új vegyület hatását a Wander-gyógyszergyár által forgalombahozott *roninnal* vizsgáltuk, amit részben tabletta, részben végbélkúp alakjában alkalmaztunk. A gyógyszer gyorsan, könnyen szívódik fel. A vesék útján ürül ki, részben változatlanul, részben pedig acetylált vegyületek alakjában. Egyesek a liquorban, könnyben, orrváladékban, székletben is kimutatták colorimetriás úton. A ronin hatását a rendelkezésünkre álló beteganyag miatt legnagyobb számban bronchopneumoniás betegeken volt alkalmunk megfigyelni, de néhány croupos-pneumoniában, sőt egy esetben puerperalis sepsisben is sikerrel adagoltuk. Betegeink a kórkép súlyossága, a betegség ideje, valamint életkoruk szerint igen különfélék voltak. Legtöbb esetben a diagnosis felállítása után azonnal elkezdjük az adagolást, néha azonban csak az addig használatos therapia sikertelensége vagy a betegség ellúzódása miatt később adagoltuk a ronint. Eleinte az eddigi közlések nyomán naponta hat tablettát, vagyis 3 g-ot adtunk, később súlyosabb betegeinknek 4—5 g-ot is adagoltunk, ennél nagyobb adagot azonban a kellemetlen gyomorpanaszok miatt sohasem tudtunk bevétetni. A gyógyszer rendszerint a láz csökkenéséig, legtöbb esetben 3—4 napig adtuk a fenti adágban, azután a javulásnak megfelelően csökkentettük a láztalanodásig, majd azután 1—2 napon belül teljesen kihagytuk. Három betegnek, kinek a gyógyszer kihagyása után újból láza támadt, a gyógyszert 3—4 napra ismét elrendeltük, miután a javulás, láztalan állapot rövidesen ismét bekövetkezett. Az adagolt ronin összmennyisége eseteink különböző súlyossága szerint 11—35 g között ingadozott. Nagyobb adagot csak két nagyon súlyos betegünknek adtunk. Az egyik beteg 48 g ronint kapott a teljes gyógyulásig. Először 7 napon át napi 4 g-ot, majd miután ismét lázas lett, öt napig ismét 4 g-ot adtunk. A gyógyszer régi gyomorpanaszaira tekintettel mindvégig kúp alakjában kapta. Kiemelendőnek tartom azt a körülményt, hogy a beteg 76 éves kora, kétoldali pneumoniája, baloldali exsudatuma és régi myodegeneratiója ellenére gyógyultan hagyta el a klinikát.

Másik súlyos betegünk 23 éves egyetemi hallgató volt, akit betegségének ötödik napján az egész jobb tüdőfelre kiterjedő pneumoniával, igen súlyos állapotban

szállítottak a klinikára. Nyolc nap alatt ugyancsak kúp alakjában, de megszakítás nélkül, 46 g ronint kapott. Hőmérséklete ez idő alatt lytikusan esett, állapota, ha kissé elhúzódva is, de szépen javult. A ronin kihagyása előtt egy nappal végtagjainak zsibbadásáról panaszkodott, majd a következő napokon deréktáji fájdalmai, később gyors egymásutánban szemgolyó fájdalmai, légzési, nyelési nehézségei jelentkeztek. Facialis paresis, majd teljes petyhüdt bénulás jelentkezett végtagjaiban, sőt 10 napig időnként zavart sensorium mellett székletét és vizeletét is maga alá bocsátotta. Az egyre fokozódó nyelési nehézség miatt, három hétig csak az orrán át lehetett, duodenalis sondán keresztül táplálni. A beteget több ízben ideggyógyász is megvizsgálta, véleménye szerint a betegen toxikus polyneuritis okozta a súlyos tüneteket. A beteg állapota időnként teljesen reménytelennek látszott. Négy hónapi nagyon gondos kezelés után azonban a polyneuritise meggyógyult és szintén gyógyultan távozott a klinikáról. Lényeges különbséget a tablettá és kúp adagolása között, therapiás eredményeinket tekintve nem észleltünk.

A gyógyszerrel kapcsolatban kisebb-nagyobb mértékben hányinger, hányás, étvágytalanság, csaknem minden betegünknel már az első napon jelentkezett, bár ez eddigi tapasztalatok alapján a kéntartalmú ételeket az étrendből kiiktattuk, alkáliák adását, sőt a szokásos hányáscsökkentő eljárásokat is több ízben megpróbáltuk. — Ezek a gyomortünetek még a kúp alakban adott ronin hatásaként is jelentkeztek, de mindig kissé enyhébb formában. Gyakori kellemetlen panasz volt még a fejfájás, szédülés, nagyfokú gyengeség, általános rossz közérzet. Egy-két esetben enyhe cyanosist is észleltünk. Két betegnek jelentékeny porphyrinuriája volt, bár egyes vizsgálók külön kiemelik, hogy az új vegyület, szemben az egyéb sulfamidyszármazékokkal porphyrinuriát sohasem okozott. A felsorolt kellemetlenségeken kívül, más toxikus tünetet, haemolysist, acut haemolytikus anaemiát, agranulocytosist, dermatitist, különféle bőrkiütéseket, vesebántalmakat, amint az számos szerző a különféle sulfamidvegyületekkel kapcsolatban leközli, nem észleltünk. A betegeinken észlelt gyomorpanaszok a ronin kihagyása után egy-két nap alatt rendszerint megszűntek.

A complicatióként egy esetben jelentkező polyneuritissel kapcsolatban kérdés az, hogy a toxikus infectionak, vagy az új gyógyszer adagolásának volt-e a következménye. Hiszen az a tény, hogy csaknem az összes infectiók okozhatnak polyneuritist nem kétséges, de pneumoniával kapcsolatban ez a szövődmény nagyon ritka. Ezzel szemben a sulfamid és származékainak hatására neuritisek elég gyakran jelentkeznek, erről az irodalomban számosan megemlékeznek. E ténnyel kapcsolatban nem hallgathatjuk el azt a gyanút, habár az általunk ismert irodalomban ezideig hasonló complicatióval nem találkoztunk, hogy a súlyos polyneuritist az új gyógyszerünk is okozhatta. A kérdést jelenleg biztosan még eldönteni nem lehet. Az a lehetőség azonban, hogy a ronin bizonyos érzékeny egyéneken polyneuritist okozhat, arra kényszerít minket, hogy az adagolásban legyünk sokkal óvatosabbak, még akkor is, ha ez az óvatosság a therapiás jó eredmények csökkénését jelentené.

Ha roninnal kezelt betegeink kórlefolyásán végigtekintünk, akkor az eddigi vizsgálatokkal egyezően, mi is azt mondhatjuk, hogy az új chemotherapeutikum a pneumonia időtartamát megrövidíti, a betegség lefolyását enyhíti és így általa gyógyszerkincsünk egy értékes fegyverrel gyarapodott.



# KÜLÖNLENYOMAT

## A MAGYAR ORVOSI ARCHIVUM

### 1938. ÉVI 3. SZÁMÁBÓL.

---

A Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár.)

#### A C-VITAMIN KIMUTATÁSA A VIZELETBEN.

Irtá: Armentano Lajos dr.

A C-vitamin kimutatására szolgáló sokféle eljárásnak mind az volt a közös célja, hogy a lehető legnagyobb specificitással bírjon. Ennek elérésében — minthogy ezen reakciók legnagyobb része a C-vitamin redukáló tulajdonságán alapszik — a főakadály azon redukáló anyagok jelenléte volt, melyek a vizsgálandó anyagokban: vizelet, szövetek, stb. különböző mennyiségben vannak jelen s ezáltal a meghatározásokat annyira befolyásolhatják, hogy joggal mondhatjuk azt, hogy igazi specifikus eljárás az ascorbinsav kimutatására nincsen. Különösen a sulfhydryl származékok: cystein, cystin, glutathion, ergothionein stb. azok, melyek az ascorbinsav mennyiségi kimutatását a különböző reductiók próbákban zavarják.

Ezeket a hibaforrásokat különböző szerzők más-más uton próbálták kiküszöbölni, különösen a jód és a 2—6 dichlorphenolindophenol (Tillmanns) eljárásokban: így az oldat erős megsavanyításával (Harris és Ray, v. Euler, v. Eekelen, stb.). Emmerie ezen redukáló anyagoknak higanyacetattal történő kicsapásával, Ammon és Hinsberg a jód módszerrel KJ hozzáadásával, Tauber és Kleiner a cucurbita maximából (tök) vagy kelvirágból (Wachholder) előállított és az ascorbinsavat specifikusan oxydáló oxylase ferment alkalmazásával.

Bonsignore és Martini más uton igyekeztek a fajlagosságot biztosítani; ők abból indultak ki, hogy a methylenkék oxydoreductiók potenciálja kisebb, mint a dichlorphenolindophenolé, minek következtében nem jön számításba sok olyan vegyület, mely viszont az ascorbinsav és a dichl.-indoph. közötti reakciót zavarja. Mint-hogy a methylenkék leukomethylenkék rendszerben oxygen jelenlétében az utóbbi gyorsan reoxydálódik, említett szerzők olyan feltevételeket kerestek, melyek mellett ezen reoxydatio gátolva van.

Ezt véleményük szerint két uton lehet elérni, egyrészt a kö-zek Ph-jának beállításával, másrészt natriumthiosulfat hozzáadásá-

val. Minthogy azonban a natriumthiosulfatból savanyu közegben (bizonyos ph-n alul) S hasad le, mely magá is képes a methylenkék redukálni, e hibaforrást citratpuffer hozzáadásával igyekeztek kiküszöbölni. Ily módon szerintük a rendszerben kén nem hasad le, tehát a methylenkék spontán nem szintelenedik el, viszont a natriumthiosulfat által a leukomethylenkék reoxydatiója is gátolva van. Feltéve, hogy a methylenkék és az ascorbinsav aequimolekularisan reagálnak, (methylenkék  $\equiv 373$ : ascorbinsav  $\equiv 176$ ) úgy 1 ccm 1/10.000 methylenkék oldatnak 0.047 mg ascorbinsav felel meg. *Bonsignore* és *Martini* azonban maguk is hangsúlyozzák, hogy számítva azokra a hibaforrásokra, melyek a methylenkék szennyezése, továbbá a kristályviztartalom és hydroszkopos-ságból származnak, célszerűbb a titert empirikusan beállítani.

*Bonsignore* és *Martini* ezen eljárását, melyet eredetileg a szövetekben levő C-vitamin kimutatására írtak le, felhasználták vér, vizelet stb. ascorbinsav tartalmának kimutatására. Így *Ammon* és *Hinsberg* összehasonlító vizsgálataik alapján, melyekben a methylenkék módszert a jód és *Tillmanns* módszerrel hasonlították össze, arra a meggyőződésre jutottak, hogy vizeletben a legalacsonyabb értékeket a methylenkék eljárás adja, tehát valószínűleg ez áll legközelebb az igazi értékekhez. A methylenkék módszert különböző módosításokkal sokan átvették: *Wachholder* és *Hamel* az eredeti trichloreccsav helyezett 4.4%-os sulfosalicylsavat alkalmaztak. *Lund* és *Lieck* *Bonsignore-Martinitől* függetlenül szintén eljárást dolgoztak ki methylenkével különböző pufferek alkalmazásával vizeletben natriumchlorid és  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  közegben alcoholos methylenkék oldattal titrálva).

Megjegyzendő azonban, hogy a methylenkék módszernek számos ellenzője van, akik az indophenol módszert előnyben részesítik a methylenkével szemben. (*Ley*, *Kaiser*, *Dagulf*.) Legujabban *Widenbeuer* és *Salm* a *Wachholder* által alkalmazott methylenkék módszert vizeletben egyenesen használhatatlannak minősítik, minthogy abban egyes anyagok, mint az urochrom B fractio gátolja a methylenkék és ascorbinsav közötti reakciót. Ezzel szemben *Lund* módszerét specifikusnak tartják, minthogy a vizelethez hozzáadott C-vitamint hiánytalanul vissza tudták kapni. *Wachholder* válaszában arra hivatkozik, hogy meghatározásaikban nagyobb mennyiségű sulfosalicylsavat (tizszeres mennyiségű 4.4%-ost) alkalmazott, bár így is bizonyos veszteséggel számolnia kellett.

Az elmondottak rámutatnak e módszernél a H-ion concentration fontosságára, melyre első ízben *Neuweiler* hívta fel a figyelmet. A mellékelt görbén jól látható, hogy ugyanaz a C-vitamin mennyiség (0.1 mg) különböző Ph mellett sulfosalicylsavas közegben milyen eltérő methylenkék mennyiséget képes redukálni. Míg 3.4 ph-a alul az eredmények állandók, addig e felett e redukáló képesség folyton csökken. Véleményem szerint a *Tillmanns* és methylenkék módszer között az irodalomban található óriási diffe-



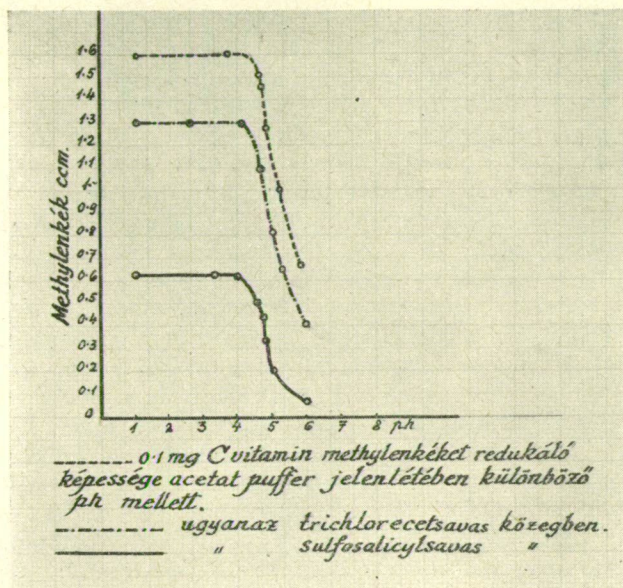
renciák részben ezzel magyarázhatók. Azok az összehasonlító vizsgálatok ugyanis (200 vizsgálat alapján), melyeket Tillmanns és methylenkék módszerrel (*Wachholder* szerint) végeztem, kb. 15–20% különbséget adtak, természetesen az indophenol értékek mindig magasabbak voltak.

A jelzett methylenkék módszerrel kapcsolatosan azonban két hibaforrást voltam kénytelen megállapítani:

1. Tízszeres mennyiségű 4.4%-os sulfosalicylsavval dolgozva a közeg ph-ja igen közel van, sőt gyakran el is éri azt a pontot, amikor a thiosulfatból S hasad le, amely a methylenkéket tovább redukálva a meghatározást természetesen használhatatlanná teszi. Kétször ez abból is, hogy a vizsgálandó oldat igen gyakran zavarossá válik a kiváló kénből.

2. Sulfosalicylsavas közegben sohasem tudtam megkapni az elméleti títort annak dacára, hogy az összes előírásokat pontosan betartottam (500 Wattos Nitraphot B lámpa, hűtőeljárás, lámpatávolság, Merck-féle methylenkék purissimum, szükséges ph, stb.). Sulfosalicylsavas közegben 1 ccm 1:10.000 methylenkékre vonatkoztatva a titer 0.15–0.16 mg között ingadozott, ami háromszoros elméleti faktornak felel meg. Minthogy thiosulfat nélkül a titer még sokkal nagyobb, arra kell következtetni, hogy a sulfosalicylsav bizonyos mértékig gátolja a methylenkék reduktóját. Érdekesnek tartom ezzel kapcsolatosan megjegyezni, hogy különböző szerzők más-más títort sorolnak fel, így, míg *Widenbauer* és *Salm*, *Lund* és *Lieck*, *Wachholder* az elméleti értékhez közelálló eredményeket kaptak, addig *Ammon* és *Hinsberg* 0.087, *Neuweiler* 0.1 faktort találtak trichlor-ecetsavas közegben (előbbi 4.0%, utóbbi 8.8%-os trichloreetsavat használt). *Neuweiler* kiemeli, hogy trichloreetsavas közegben felesleges a thiosulfat alkalmazása, ami tényleg így is van, azonban ilyenkor 20%-os trichloreetsavas közeg szükséges (1 ccm vizelet — 1 ccm 40%-os trichloreetsav — 2 ccm citratpuffer, ph — 2.8–2.9). Ennél higabb trichloreetsavas oldat mellett a ph emelkedése miatt a titer fokozatosan emelkedik. A fenti beállítás mellett a titer 0.083 volt, ami már lényegesen közelebb áll az elméleti értékhez. Minthogy *Lund* és *Lieck* által ajánlott módszerrel is 1 ccm (1:10.000) methylenkének 0.12 mg C-vitamin felelt meg, ezért törekedtem olyan közeget találni, mely az ascorbinsav methylenkék oxydo-reduktió rendszerben a reakciót egyáltalában nem befolyásolja, a leukomethylenkék reoxydatiója gyorsan ne következzen be és amellet az elméleti titerhez közelálló értéket adjon. Ilyen rendszert az acetat pufferben találtam meg. Amint az ábrán látható ugyanaz a C-vitamin mennyiség (0.1 mg — 1 ccm 1:10.000 C-vitamin oldat 2%-os metaphosphorsavban oldva) ugyanazon ph mellett, de más rendszerben igen különböző mennyiségű methylenkéket képes redukálni. Acetat puffer mellett is e redukáló képesség bizonyos mértékig függ a közeg hydrogenion koncentrációjától.

4.4 ph-n felül az értékek csökkennek épúgy, mint egyéb közegben. Természetesen az ascorbinsavnak vizeletben való kimutatásakor is biztosítani kell a szükséges ph-t.



1. ábra.

Vizeletben ezt oly módon érjük el, hogy 1 ccm (nagyobb mennyiségű C-vitamint tartalmazó vizeletből 0.2 ccm) vizelethez néhány csepp jégecet, továbbá 5.2 ccm n/10 ecetsav és 0.5 ccm n/10 natriumacetat oldatot adunk, hűtőkészülékkel ellátott 500 W. Nitraphot B lámpával világítjuk meg legfeljebb 1 percig). Összehasonlításképpen ugyanilyen rendszert destillált vízzel 0.2 ccm metylenkékkel szintén 1 percig sugározzuk be. Titrálás 1:10.000 metylenkék oldattal. Faktor: 1 ccm metylenkék 0.063 mg C-vitaminnak felel meg. Fontos, hogy a metylenkék oldat  $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{+++}$  ionokkal ne legyen szennyezve, mert ezeknek már igen kis mennyisége képes a reakciót tökéletesen megakadályozni, helyesebben a reakcióban az ascorbinsav redukáló hatására képződő leukometylenkék azonnal redukálja a  $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{+++}$  ionokat,  $\text{Cu}^{+}$ ,  $\text{Fe}^{++}$  ionokká. Pl. 0.1 mg ascorbinsav metylenkékét redukáló hatását 0.1—0.2 ccm 1%-os  $\text{CuSO}_4$  tökéletesen képes megakadályozni. Ugyanebben a rendszerben viszont a dichlorphenolindophenol reakciója változatlanul megy végbe dacára a  $\text{Cu}^{++}$  ionok jelenlétének. Ezt annál fontosabbnak tartom megállapítani, mert F. B. Straub sötétben a metylenkék és ascorbinsav közötti reakcióban a cupri ionoknak katalitikus gyorsító hatását tapasztalta.

1. táblázat.

D i a g n o s i s	Sulfo- salicylsav 10 ccm 4'4 0/0	Trichlor- ecetsav 1 ccm 40 0/0	5 ccm n/10 ecetsav + 5 ccm Na-acetat	Lund- módszer
	methylenkék ccm			
Purpura vasc.	0'5	0'9	1'22	0'71
Pleuritis	0'61	1'0	1'5	0'7
Lymphogranulomatosis	8'7	11'0	15'0	—
Gastritis	0'8	1'5	2'5	0'85
Ulcus ventriculi	0'9	1'7	2'7	1'0
Ulcus ventriculi	0'3	0'8	1'7	0'5
Lymphogranulomatosis	1'4	—	3'2	1'8
Ischias	0'9	—	1'8	1'25
Ischias	0'4	0'8	1'0	—
Ischias	1'1	1'7	3'1	1'5
Peritonitis tbc.	0'1	0'12	0'17	—

A módszer használhatóságának vizsgálatára kétféle eljárást alkalmaztam: 1. Meghatározásokat ugyanaból a vizeletből a különböző methylenkék eljárásokkal (1. táblázat), amely azt mutatta, hogy a különböző methylenkék módszerek közül ugyanaz a vizeletmennyiség acetat-puffer jelenlétében redukálja a legtöbb methylenkéket. Utána a trichlorecefsavas közeg, *Lund* módszer és csak ezután következik a sulfosalicylsavas közegben való meghatározás. Az arány az egyes módszerek között körülbelül ugyanaz mint a C-vitamin oldatban és így a kapott eredmények is közel állanak egymáshoz kivéve a *Lund* módszert, mellyel C-vitaminban koncentráltabb vizeletben lényegesen alacsonyabb értéket kaptam, amire különben *Dagulf* is rámutatott. Az összes methylenkék módszereknél a *Tüllmanns* eljárás mindig magasabb értékeket adott: a különbség 5—25% között ingadozott aszerint, hogy milyen volt a vizelet ascorbinsav koncentrációja.

2. Vizsgálat tárgyává tettem, hogy a vizeletekhez különböző mennyiségben hozzáadott ascorbinsavat az egyes módszerekkel milyen mértékben lehet visszakapni. Míg *Gabbe*, továbbá *Widenbauer* és *Salm* sulfosalicylsavas közegben a vizelethez hozzáadott ascorbinsavat nem tudták visszanyerni, addig *Neuweiler*, *Ferrand* és *Policard* trichlorecefsavas közegben megfelelő-ph mellett hiánytalanul kapták meg.

Kísérleteimben a vizeletekhez hozzáadott C-vitamint teljes egészében egyik módszerrel sem tudtam visszakapni (2. táblázat); kis mennyiségű (10 mg) ascorbinsav hozzáadásakor mind sulfosalicylsav, mind acetat-puffer jelenlétében methylenkék módszerrel a

2. táblázat.

Diagnosis, napi vizeletmennyiség ccm			Vizelet ascorbinsav tart. mg		Hozzáadott ascorbinsav mg		Számított érték mg		Kapott érték mg		Veszteség			
											Tillmans		Bonsignore Martini	
			T	BM	T	BM	T	BM	T	BM	mg	‰	mg	‰
Ulc. ventr.	670	2'4	Q	+10	12'4	10'0	6'9	8'7	5'5	55	1'3	13		
Endocard.	930	3'5	3'4	+10	13'5	13'4	7'1	13'2	6'4	64	0'2	2		
Hypertonia	1000	6'6	3'3	+10	16'6	13'3	14'8	13'0	1'8	18	0'3	3		
Cholelith.	1500	5'5	1'7	+10	15'5	11'7	11'0	8'95	4'0	40	2'8	28		
Myod. cord.	500	12'0	2'0	+10	22'0	12'0	20'5	10'5	1'5	15	1'5	15		
Periton. tbc.	650	11'0	6'6	+10	21'0	16'6	19'5	13'6	1'5	15	3'0	30		
Vitium	1500	3'4	1'5	+10	5'3'4	51'5	50'2	44'5	3'2	6'4	7'0	14		
Pleuritis	1500	6'0	Q	+10	55'0	50'0	53'0	43'5	3'0	6'0	6'5	13		
Ulc. ventr.	1500	4'2	Q	+10	54'2	50'0	50'1	48'1	4'1	8'2	1'9	37		

veszteség cca. 2 mg (20‰), nagyobb mennyiségű (50 mg) mellett a veszteség 3—7 mg-a (6—14‰-t) tett ki. Viszont *Tillmanns* eljárásával is a veszteség kis mennyiségű C-vitamin hozzáadásánál elérte a 20‰-t, sőt néha meg is haladta. Ugy látszik tehát, hogy a vizeletben tényleg vannak olyan anyagok, amelyek a nehéz fémokhoz hasonlóan az ascorbinsav és methylenkék közötti reakciót gátolják, azonban véleményem szerint ez sohasem olyan mérvű, amint azt *Widenbauer* és *Salm* feltételezi, különösen akkor, ha a szükséges ph-t pontosan betartjuk és sulfosalicylsav helyett acetat-puffert alkalmazunk.

**Összefoglalás:** Az ascorbinsavnak methylenkéekkel történő meghatározása igen sok hibaforrást rejthet magában. Ennek kiküszöbölésében legfontosabb azon közeg ph-jának pontos betartása, melyben a reactio végbemegy. Ugyanazon ph mellett is azonban az ascorbinsav methylenkéket redukáló képessége nagy mértékben függ a puffer rendszertől. Minthogy ugyanazon C-vitamin mennyiség optimális ph mellett is acetat-puffer jelenlétében képes legtöbb methylenkéket redukálni, ami által legközelebb jutunk az elméleti faktorhoz, ezt a rendszert kell legalkalmasabbnak minősíteni, annál is inkább, minthogy a *Bonsignore* és *Martini* eredeti eljárásában katalysatorként szereplő natriumthiosulfat teljesen feleslegessé válik és így nem kell számolni azzal a hibaforrással, hogy az erősen savi közegben lehasadó kén a methylenkéket tovább redukálja. A methylenkék-ascorbinsav közötti reactio cupri és ferri ionok már igen kis mennyiségben gátolják, amennyiben a keletkező leukomethylenkék a fenti ionokat azonnal cupro és ferro ionokká redukálja. 0.1 mg ascorbinsav reduktió hatását 0.1—0.2 ccm

1%-os cuprisulfat látszólag tökéletesen megakadályozza. A használandó methylenkék oldatnak és a vizsgált anyagnak tehát cupri és ferri ionoktól tökéletesen mentesnek kell lenni. A vizeletben kétségtelenül vannak anyagok (urochrom B), amelyek az ascorbinsav reduktíós hatását gátolják, azonban megfelelő pH mellett és acetatpuffer alkalmazásával a gátló hatás következtében előálló veszteség kis mennyiség (10 mg) mellett legfeljebb 20%, nagyobb mennyiségű ascorbinsav (50 mg) hozzáadásakor a veszteség 6—14%-t tesz ki.

*Irodalom: Ammon u. Hinsberg: Klin. Wschr. 1936. I. 85. — Bonsignore u. Martini: Biochem. Z. 273, 170, 1934. — Dagulf: Ascorbinsäurestudien etc. Göteborg, 1939. — Emmerie u. Eekelen: Biochem. J. 28, 268, 1153, 1939. — Ferrand u. Policard: Klin. Wschr. 1937, I. 347. — Gabbe: Klin. Wschr. 1936. I. 292. — Harris u. Ray: Lancet 71, 1935. — Kaiser: Angew. Chem. 752. 1936. — Ley: Arch. Gynäk. 164, 408, 1937. — Lund u. Lieck: Klin. Wschr. 1937, I. 748. — Neuweiler: Klin. Wschr. 1936, I. 854. — Straub: Hoppe-Seylers Z. 254, 192, 1938. — Tauber u. Klciner: Journ. biol. Chem. 108, 563, 110, 559, 1935. — Wachholder u. Podesta: Hoppe-Seylers Z. 239, 149, 1936. — Wachholder u. Hamel: Klin. Wschr. 1937, I. 10. — Wachholder: Klin. Wschr. 1938, II. 16661. — Widenbauer u. Salm: Klin. Wschr. 1938. II. 1407.*

#### L. Armentano: Bestimmung der „C“ vitamin im Harn.

Bei der Bestimmung der Ascorbinsäure mit Methylenblau hat man mit zahlreichen Fehlerquellen zu rechnen; um diese zu vermeiden, ist es besonders wichtig, die PH jedes Mediums, in dem die Reaktion vor sich geht, genau einzuhalten. Auch bei der Einstellung der Versuchsbedingungen auf dieselbe PH hängt aber die Fähigkeit der Ascorbinsäure, Methylenblau zu reduzieren in hohem Masse vom Puffersystem ab. Da dieselbe Vitamin C Menge auch bei optimaler PH die grösste Methylenblau-Menge in Gegenwart von Acetat-Puffer reduzieren kann, wodurch der theoretische Faktor am ehesten erreicht wird, ist dieses System als das geeignetste anzusprechen. Diese Ansicht erscheint umso mehr berechtigt, da das is der ursprünglichen Vorschrift von *Bonsignore* und *Martini* die Rolle des Katalysators spielende Natriumthiosulfat vollkommen überflüssig geworden ist, so dass man auch nicht mehr mit der Fehlerquelle zu rechnen hat, dass der im stark saueren Medium abgespalten Schwefel das Methylenblau weiter reduziere. Die zwischen Methylenblau und der Ascorbinsäure ablaufende Reaktion wird durch die Cupri- und Ferri-Ionen blos in grossem Grade gestört, da diese durch das entstehende Leukomethylenblau sofort zu Cupro- und Ferro-Ionen reduziert werden. Die reduktorische Wirkung von 0.1 mg Ascorbinsäure wird durch 0.1 bis 0.2 ccm der 1% Cuprisulfatlösung scheinbar vollkommen gehemmt. Die zur Verwendung gelangende Methylenblaulösung und das Untersuchungsmaterial müssen daher vollkommen frei von Cupri- und Ferri-Ionen sein. Im Harn gibt es zweifellos Stoffe (Urochrom B), durch die die reduzierende Wirkung der Ascorbinsäure gehemmt wird, bei entsprechender PH und bei Verwendung des Acetat-Puffers erreicht jedoch der durch die Hemmung entstandene Verlust bloss mässige Grade. Der Verlust beträgt bei geringen Mengen (10 mg) höchstens 20—30% bei grösseren Ascorbinsäuremengen (50 mg) 6 bis 14%.

#### L. Armentano: On the determination of vitamin C in Urine.

The determination of ascorbic acid by means of the methylene blue method involves many sources of error. In order to avoid these it is of

great importance to maintain the ph of the medium in which the reaction takes place. Even at the same ph the ability of ascorbic acid to reduce methylene blue is primarily depending upon the buffer system. Since even at an optimal ph the same amount of vitamin C is capable of reducing the greatest quantity of methylene blue in the presence of an acetate buffer this system is to be considered as the most adequate one. This consideration is the more justified as the use of sodiumthiosulfate, which is applied as a catalyzer in the original method of *Bonsignore-Martini*, becomes entirely superfluous, and the source of error, caused by the fact that the sulphur released in highly acid medium may reduce methylene blue still further, is eliminated. The reaction between methylene blue and ascorbic acid may be inhibited by even the smallest amounts of cupric and ferric ions as the developed leukomethylene blue reduces them immediately to cupro and ferro ions. The reducing effect of 0.1 mg ascorbic acid may be completely inhibited by 0.1—0.2 cc. of a 1% solution of cupric sulphate. That is the reason why both the solution of methylene blue and the test material should be void of ferric and cupric ions. It is doubtless that urine contains substances (urochrome B) capable of inhibiting the reducing power of ascorbic acid, nevertheless, the use of an adequate ph and acetate buffer diminishes the loss produced by the inhibition to but a moderate degree. The loss due to the inhibiting effect is, if most, 20—30% when small amounts of ascorbic acid (10 mg) are present while the presence of larger amounts (50 mg) diminishes the loss to but 6—14%.



SONDERDRUCK AUS

# KLINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER, BERLIN, UND J. F. BERGMANN, MÜNCHEN

JAHRG. 19

27. APRIL 1940

Nr. 17, S. 399/401

## VITAMIN C-NACHWEIS IM HARN.

Von

L. ARMENTANO.

Aus der Medizinischen Klinik (Dir.: Prof. Dr. ST. RUSZNYÁK) der kgl.-ung. Franz  
Joseph-Universität in Szeged, Ungarn.

Die verschiedenen, dem Nachweis des Vitamins C dienenden Verfahren trachten alle, die größtmögliche Spezifität aufzuweisen. Da diese Reaktionen zum größten Teil auf der reduzierenden Eigenschaft des Vitamins C beruhen, stellte die Gegenwart von anderen reduzierenden Stoffen im Untersuchungsmaterial — Harn, Gewebe usw. — das Haupthindernis dar. Die quantitative Bestimmung der Ascorbinsäure wird insbesondere durch die Sulphydril-Derivate-Cystein, Cystin, Glutathion, Ergothionein usw. — gestört.

Die verschiedenen Verfasser versuchten diese Fehlerquellen auf verschiedene Art zu beseitigen; diese Bestrebungen galten insbesondere dem Jod- und dem 2-6-Dichlorphenolindophenol-Verfahren (TILLMANS). HARRIS und RAY, v. EULER, v. EEKELEN u. a. suchten dieses Ziel durch die starke Säuerung der Lösung zu erreichen, EMMERIE fällte die reduzierenden Stoffe mit Quecksilberacetat, AMMON und HINSBERG fügten bei Anwendung des Jodverfahrens KJ hinzu, TAUBER und KLEINER verwendeten das aus Cucurbita maxima (Kürbis) bzw. WACHHOLDER das aus Blumenkohl hergestellte, die Ascorbinsäure spezifisch oxydierende Oxydaseferment.

BONSIGNORE und MARTINI schlugen zur Erzielung der Spezifität andere Wege ein. Sie gingen davon aus, daß das Oxydoreduktionspotential des Methylenblaus geringer sei als jenes des Dichlorphenolindophenols; durch diesen Umstand kommen zahlreiche Verbindungen, durch die die Reaktion zwischen Ascorbinsäure und Dichlorphenolindophenol gestört wird, nicht in Betracht. Da in dem System Methylenblau-Leukomethylenblau das letztere in Gegenwart von Sauerstoff rasch reoxydiert wird, suchten die genannten Forscher Bedingungen, bei denen die Reoxydation gehemmt wird. Dies könne i. E. auf zweierlei Weise, und zwar entweder durch die Einstellung der  $p_H$  des Mediums oder durch die Hinzufügung von Natriumthiosulfat erreicht werden. Da jedoch



durch Natriumthiosulfat im saueren Medium (unter einer gewissen  $p_H$ -Grenze) S abgespalten wird, das auch an sich imstande ist, Methylenblau zu reduzieren, versuchten sie diese Fehlerquelle durch Hinzufügung von Citratpuffer zu beseitigen. Durch diese Modifikation werde die Abspaltung des Schwefels vermieden, Methylenblau wird demnach spontan nicht abgespalten, durch das Natriumthiosulfat wird hingegen die Reoxydation von Leukomethylenblau verhindert. Angenommen, daß Methylenblau und Ascorbinsäure miteinander eine äquimolekulare Reaktion eingehen (Methylenblau = 373: Ascorbinsäure = 176), dann entspricht einem Kubikzentimeter der  $1/10000$ -Methylenblaulösung 0,047 mg Ascorbinsäure. BONSIGNORE und MARTINI betonen jedoch, daß man mit den Fehlerquellen zu rechnen habe, die sich aus der Verunreinigung, aus dem Krystallwassergehalt sowie aus der hygroskopischen Beschaffenheit des Methylenblaus ergeben und daß es daher ratsam sei, den Titer empirisch einzustellen.

BONSIGNORE und MARTINI verwendeten ihr Verfahren ursprünglich zum Nachweis von Vitamin C in Geweben, bedienten sich aber desselben später auch zur Bestimmung des Ascorbinsäuregehaltes des Harnes, des Blutes usw. AMMON und HINSBERG verglichen an der Hand eingehender Versuche das Methylenblauverfahren mit dem Jod- und dem Tillmanschen Verfahren und gelangten zu der Überzeugung, daß man im Harn die niedrigsten Werte mit dem Methylenblauverfahren erhalte, daß also dieses offenbar den tatsächlichen Werten am ehesten entspreche. Das Methylenblauverfahren fand nach verschiedenen Modifikationen allenthalben Verwendung. WACHHOLDER und HAMEL verwendeten statt der ursprünglich vorgeschriebenen Trichloressigsäure die 4,4proz. Sulfosalicylsäure; LUND und LIECK arbeiteten — unabhängig von BONSIGNORE und MARTINI — ebenfalls ein Verfahren aus, bei dem Methylenblau und verschiedene Pufferlösungen verwendet wurden zur Bestimmung im Harn\*.

Nicht unerwähnt soll bleiben, daß das Methylenblauverfahren zahlreiche Gegner hat, die dem Indophenolverfahren den Vorrang zusprechen (LEY, KAISER, DAGULF). In neuester Zeit erklärten WIDENBAUER und SALM das von WACHHOLDER angewendete Methylenblauverfahren für vollkommen unbrauchbar zur Bestimmung im Harn, da der Harn gewisse Stoffe — wie z. B. die B-Fraktion des Urochroms — enthält, durch die die Reaktion zwischen Methylenblau und der Ascorbinsäure gehemmt wird. Dagegen halten dieselben Forscher das Verfahren von LUND für spezifisch, da sie das

\* 1 ccm Harn wird mit 9 ccm dest. Wasser verdünnt. Hiervon nimmt man 1 ccm in das Titrationsglas, setzt einen Spatel NaCl und eine Messerspitze  $KH_2PO_4$  zu und titriert mit alkoholischer Methylenblaulösung.

dem Harn hinzugefügte Vitamin C restlos wiedererhalten konnten. WACHHOLDER beruft sich in seiner Antwort darauf, zu den Bestimmungen die 10fache Menge der 4,4proz. Sulfo-salicylsäurelösung verwendet zu haben, obwohl er auch so mit einem gewissen Verlust rechnen mußte.

Aus dem Gesagten geht die wichtige Rolle der  $p_H$  hervor, worauf zuerst NEUWEILER aufmerksam gemacht hatte. Auf nachstehender Kurve (Abb. 1) ist deutlich zu sehen, daß dieselbe Vitamin C-Menge (0,1 mg) bei verschiedener  $p_H$  im salicylsauren Medium ganz verschiedene Methylenblaumengen zu reduzieren imstande ist. Während die Ergebnisse bei einer niedrigeren  $p_H$  als 3 bis 4 unverändert bleiben, nimmt die Fähigkeit zu reduzieren bei höheren  $p_H$ -Werten ständig ab. Meiner Ansicht nach sind die großen Unterschiede, die zwischen den mit dem Tillmansschen Verfahren und den mit dem Methylenblauverfahren-gefundenen Ergebnissen bestehen, zum großen Teil mit diesem Umstand zu erklären. Auch wir verglichen nämlich an der Hand von rund 200 Untersuchungen das Tillmanssche Verfahren mit dem Wachholderschen Methylenblauverfahren und fanden dabei Unterschiede von nicht weniger als durchschnittlich 15—20 %; natürlicherweise ergaben die Versuche mit Indophenol stets die höheren Werte.

Anläßlich unserer Nachprüfungen konnten wir bei der Wachholderschen Modifikation des Methylenblauverfahrens 2 Fehlerquellen entdecken:

1. Verwendet man die 10fache Menge der 4,4proz. Sulfo-salicylsäurelösung, dann kann die  $p_H$  des Mediums sehr leicht jenen Punkt erreichen — und sogar auch oft überholen —, bei dem aus dem Thiosulfat Schwefel abgespalten wird, der das Methylenblau weiter reduziert und somit die Bestimmung unbrauchbar macht. Dies geht auch daraus hervor, daß sich die untersuchte Lösung durch das gefällte S sehr oft trübt.

2. Im sulfosalicylsauren Medium war der empirische Titer niemals zu erhalten, obwohl wir sämtliche Vorschriften genauestens eingehalten hatten (500-Watt-Nitraphot-B-Lampe, Entfernung der Lichtquelle, Kühlvorrichtung, Methylenblau purissimum Merck, die nötige  $p_H$  usw.). Im sulfosalicylsauren Medium schwankte der auf 1:10000 Methylenblau bezogene Titer zwischen 0,15 und 0,16 mg, was dem 3fachen theoretischen Titer entspricht. Da der Titer ohne Thiosulfat bedeutend höher liegt, darf man darauf schließen, daß die Reduktion des Methylenblaus durch die Sulfosalicylsäure bis zu einem gewissen Maße gehemmt werde. Hiermit im Zusammenhang ist zu bemerken, daß durch die einzelnen Verfasser verschiedene Titer angegeben werden: WIDENBAUER und SALM, LUND und LIECK, WACHHOLDER erhielten dem theoretischen Wert nahestehende Ergebnisse, während NEU-

WEILER den Faktor 0,1 und AMMON und HINSBERG 0,087 im trichlorsauren Medium fanden (der erstere verwendete 8,8proz., die letzteren verwendeten 4proz. Trichloressigsäure). NEUWEILER hält die Anwendung von Thiosulfat im trichlorsauren Medium für überflüssig; dies stimmt mit unseren Erfahrungen überein, jedoch bedarf es dann eines 20proz. trichlorsauren Mediums: 1 ccm Harn, 1 ccm 40proz. Trichloressigsäure, 2 ccm Citratpuffer,  $p_H = 2,8-2,9$ . Bei stärkerer Verdünnung der Trichloressigsäurelösung nimmt der

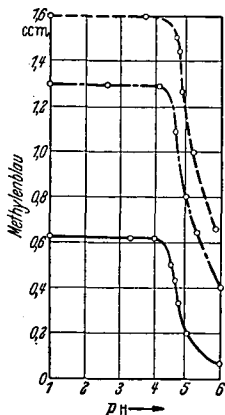


Abb. 1.

— — — Die Methylenblau reduzierende Fähigkeit von 0,1 mg Vitamin C in Gegenwart von Acetat-Puffer bei verschiedener  $p_H$ ;  
 - · - · - dasselbe im trichloressigsäuren Medium;  
 — — — dasselbe im sulfosauren Medium.

Titer wegen der Erhöhung der  $p_H$  allmählich zu. Bei der hier angegebenen Einstellung betrug der Titer 0,083, was dem theoretischen Wert bedeutend nähersteht. Da auch bei dem durch LUND und LIECK empfohlenen Verfahren 1 cm (1:10000) Methylenblau 0,12 mg Vitamin C entspricht, versuchten wir ein Medium zu finden, durch das in dem Ascorbinsäure-Methylenblau-Oxydoreduktionssystem die Reaktion durchaus nicht beeinflusst wird, indem die Reoxydation des Leukomethylenblaus nicht zu rasch erfolgt und dabei ein Wert erreicht wird, der dem theoretischen Titer nahesteht. Ein derartiges System fand ich im Acetatpuffer. Wie auf der Abb. 1 zu sehen, kann dieselbe Vitamin C-Menge (0,1 mg in 2proz. Metaphosphorsäure gelöst) bei derselben  $p_H$ , aber in einem anderen System, Methylenblau in recht verschiedenen Mengen reduzieren. Diese Reduktionsfähigkeit hängt auch bei Verwendung des Acetatpuffers bis zu einem gewissen Grade von der  $p_H$  des Mediums ab.

Bei einer  $p_H$  von über 4,4 nehmen die Werte ebenso ab wie in jedem anderen Medium. Bei der Bestimmung der Ascorbinsäure im Harn hat man natürlich für die nötige  $p_H$  zu sorgen.

Im Harn wird dies dadurch erreicht, daß man 1 ccm (bei höherem Vitamin C-Gehalt 0,2 ccm) des Harnes mit wenigen Tropfen Eisessig sowie mit 5,2 ccm  $\frac{1}{10}$ -Essigsäure- und 0,5 ccm  $\frac{1}{10}$ -Natriumacetatlösung versetzt und hierauf mit der 500-W-Nitraphot-B-Lampe — höchstens 1 Minute lang — beleuchtet. Vergleichshalber wird ein ebensolches, aus destilliertem Wasser und 0,2 ccm Methylenblau bestehendes System ebenfalls 1 Minute lang bestrahlt. Titrieren mit einer 1:10000 Methylenblaulösung. Faktor = 1 ccm Methylenblau entspricht 0,063 mg Vitamin C. Es ist wichtig, daß die Methylenblaulösung nicht mit  $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{++}$ -Ionen ver-

unreinigt sei, da schon eine ganz geringe Menge derselben imstande ist, die Reaktion vollkommen zu verhindern; das bei der Reaktion infolge der reduzierenden Wirkung der Ascorbinsäure entstehende Leukomethylenblau reduziert nämlich die  $C^{++}$ ,  $Fe^{+++}$ -Ionen sofort zu  $Cu^{+}$ ,  $Fe^{++}$ -Ionen. So kann z. B. die methylenblaureduzierende Wirkung von 0,1 mg Ascorbinsäure durch 0,1—0,2 ccm einer 1proz.  $CuSO_4$ -Lösung vollständig hintangehalten werden. In demselben System kann jedoch die Reaktion des Dichlorphenolindophenols trotz der Gegenwart der  $Cu^{++}$ -Ionen unbeeinträchtigt ablaufen. Diese Feststellung erscheint mir um so wichtiger, da F. B. STRAUB bei der im Dunklen ablaufenden Reaktion zwischen Methylenblau und der Ascorbinsäure die katalytische, beschleunigende Wirkung der Cupri-Ionen beobachten konnte.

Um die Brauchbarkeit des Verfahrens zu prüfen, führte ich folgende Untersuchungen aus: 1. bediente ich mich zu den Bestimmungen im selben Harn der verschiedenen Methylenblauverfahren (s. Tabelle 1); es zeigte sich, daß die größte

Tabelle 1. Die Fähigkeit gleicher Harnmengen Methylenblau (1:10000) in verschiedenen Medien zu reduzieren.

Diagnose	10 ccm 4,4 proz. Sulfosalicyl- säure	1 ccm 40 proz. Tri- chlorressig- säure	5 ccm $n/_{10}$ Essigsäure + 0,5 ccm Na-Acetat	Verfahren nach LUND
	Methylenblau in Kubikzentimetern			
Purpura vasc. . . . .	0,5	0,9	1,22	0,71
Pleuritis . . . . .	0,61	1,0	1,5	0,7
Lymphogranulomatosis	8,7	11,0	15,5	—
Gastritis . . . . .	0,8	1,5	2,5	0,85
Ulcus ventriculi . . . .	0,9	1,7	2,7	1,0
Ulcus ventriculi . . . .	0,3	0,8	1,7	0,5
Lymphogranulomatosis	1,4	—	3,2	1,8
Ischias . . . . .	0,9	—	1,8	1,25
Ischias . . . . .	0,4	0,8	1,0	—
Ischias . . . . .	1,1	1,7	3,1	1,5
Peritonitis tbc. . . . .	0,1	0,12	0,17	—

Menge des Methylenblaus bei Verwendung desselben Harnes in Gegenwart des Acetatpuffers reduziert werde. Hierauf folgen der Reihe nach, an der reduzierten Methylenblaumenge gemessen, das essigsäure Medium, das Verfahren nach LUND und schließlich die Bestimmung im sulfosalicylsauren Medium. Bei Verwendung der Vitamin C-Lösung bestand zwischen den einzelnen Verfahren nahezu dasselbe Verhältnis, so, daß auch die Ergebnisse einander nahestehen; eine Ausnahme bildet das Verfahren nach LUND, mit dem wir im Vitamin C in stärkerer Konzentration enthaltenden Harn wesentlich niedrigere Werte erhielten, worauf auch schon DAGULF aufmerksam gemacht hatte. Mit dem Verfahren nach TILLMANS erhielten wir hingegen stets höhere Werte als bei sämtlichen

Methylenblauverfahren. Der Unterschied schwankte zwischen 5 und 25 %, je nach der Ascorbinsäurekonzentration des Harnes.

2. Wir untersuchten ferner, in welchem Maße die den verschiedenen Harnen in verschiedenen Mengen beigemengte Ascorbinsäure mit Hilfe der einzelnen Verfahren quantitativ zurückzubekommen sei. Während GABBE, ferner WIDENBAUER und SALM die dem Harn im sulfosalicylsauren Medium beigemengte Ascorbinsäure nicht wiedergewinnen konnten, gelang es NEUWEILER, FERRAND und POLICARD, diese im trichloressigsaurigen Medium bei entsprechender  $p_H$  restlos wieder zu erhalten.

Bei unseren Versuchen konnten wir die dem Harn beigemengte Ascorbinsäure mit keinem der Verfahren vollständig wieder auffinden (s. Tabelle 2). Bei der Beimengung kleiner Mengen (10 mg) Ascorbinsäure betrug der Verlust bei dem Methylenblauverfahren sowohl in Gegenwart der Sulfosalicylsäure wie auch in Gegenwart des Acetattuffers etwa 2 mg (20 %), bei größeren Mengen (50 mg) betrug der Verlust etwa 3—7 mg (6—14 %). Bei Verwendung des Tillmansschen Verfahrens betrug jedoch der Verlust auch bei kleinen Mengen Vitamins C 20 %, manchmal sogar noch mehr. Scheinbar gibt es also im Harn tatsächlich Stoffe, die — ähnlich wie die Schwermetallsalze — die Reaktion zwischen Ascorbinsäure und Methylenblau verhindern. Diese Hemmung nimmt aber unseres Erachtens niemals die Maße an, wie sie WIDENBAUER und SALM annahmen, insbesondere dann nicht, wenn für die entsprechende  $p_H$  gesorgt und statt Sulfosalicylsäure Acetattuffler verwendet wird.

*Zusammenfassung:* Bei der Bestimmung der Ascorbinsäure mit Methylenblau hat man mit zahlreichen Fehlerquellen zu rechnen; um diese zu vermeiden, ist es besonders wichtig, die  $p_H$  jenes Mediums, in dem die Reaktion vor sich geht, genau einzustellen. Auch bei der Einstellung der Versuchsbedingungen auf dieselbe  $p_H$  hängt aber die Fähigkeit der Ascorbinsäure, Methylenblau zu reduzieren, in hohem Maße vom Puffersystem ab. Da dieselbe Vitamin C-Menge auch bei optimaler  $p_H$  die größte Methylenblaumenge in Gegenwart von Acetattuffler reduzieren kann, wodurch der theoretische Titer am ehesten erreicht wird, ist dieses System als das geeignetste anzusprechen. Diese Ansicht erscheint um so mehr berechtigt, da das in der ursprünglichen Vorschrift von BONSIGNORE und MARTINI die Rolle des Katalysators spielende Natriumthiosulfat vollkommen überflüssig geworden ist, so daß man auch nicht mehr mit der Fehlerquelle zu rechnen hat, daß der im stark saueren Medium abgespaltene Schwefel das Methylenblau weiter reduziere. Die zwischen Methylenblau und der Ascorbinsäure ablaufende Reaktion

Tabelle 2.

Diagnose, Tagesharnmenge	Ascorbinsäuregehalt des Harnes in Milligramm		Hinzugefügte Ascorbinsäure mg	Berechnete Werte in Milligramm		Erhaltene Werte in Milligramm		Verlust in Milligramm			
	T*	B+M*		T	B+M	T	B+M	T		B+M	
Ulcus ventriculi 670 ccm	2,4	0	+10	12,4	10,0	6,9	8,7	5,5	55%	1,3	13%
Endokarditis 930 ccm .	3,5	3,4	+10	13,5	13,4	7,1	13,2	6,4	64%	0,2	2%
Hypertonie 1000 ccm . .	6,6	3,3	+10	16,6	13,3	14,8	13,0	1,8	18%	0,3	3%
Cholelithiasis 1500 ccm .	5,5	1,7	+10	15,5	11,7	11,0	8,95	4,0	40%	2,8	28%
Myodeg. cord. 500 ccm .	12,0	2,0	+10	22,0	12,0	20,5	10,5	1,5	15%	1,5	15%
Peritonitis tbc. 650 ccm	11,0	6,6	+10	21,0	16,6	19,5	13,6	1,5	15%	3,0	30%
Vitium 1500 ccm . . .	3,4	1,5	+50	53,4	51,5	50,2	44,5	3,2	6,4%	7,0	14%
Pleuritis 1500 ccm . . .	6,0	0	+50	56,0	50,0	53,0	43,5	3,0	6,0%	6,5	13%
Ulcus ventriculi 1500 ccm	4,2	0	+50	54,2	50,0	50,1	48,1	4,1	8,2%	1,9	3,8%

\* T = TILLMANS, B+M = BONSIGNORE-MARTINI.

wird durch die Cupri- und Ferri-Ionen in großem Grade gestört, da diese durch das entstehende Leukomethylenblau sofort zu Cupro- und Ferro-Ionen reduziert werden. Die reduktorische Wirkung von 0,1 mg Ascorbinsäure wird durch 0,1—0,2 ccm der 1proz. Cuprisulfatlösung scheinbar vollkommen gehemmt. Die zur Verwendung gelangende Methylenblaulösung und das Untersuchungsmaterial müssen daher vollkommen frei von Cupri- und Ferri-Ionen sein. Im Harn gibt es zweifellos Stoffe (Urochrom B), durch die die reduzierende Wirkung der Ascorbinsäure gehemmt wird, bei entsprechender  $p_H$  und bei Verwendung des Acetatpuffers erreicht jedoch der durch die Hemmung entstandene Verlust bloß mäßige Grade. Der Verlust beträgt bei geringen Mengen (10 mg) höchstens 30 %, bei größeren Ascorbinsäuremengen (50 mg) 6—14 %.

Literatur: AMMON u. HINSBERG, Klin. Wschr. 1936 I, 85. — BONSIGNORE u. MARTINI, Biochem. Z. 273, 170 (1934). — DAGULF, Ascorbinsäurestudien usw. Göteborg 1939. — EMMERI u. EEKELEN, Biochemic J. 268, 1153 (1939). — FERRAND u. POLICARD, Klin. Wschr. 1937 I, 347. — GABBE, Klin. Wschr. 1936 I, 292. — HARRIS u. RAY, Lancet 1935, 71. — KAISER, Angew. Chem. 1936, 752. — LEY, Arch. Gynäk. 164, 408 (1937). — LUND u. LIECK, Klin. Wschr. 1937 I, 748. — NEUWEILER, Klin. Wschr. 1936 I, 854. — STRAUB, Hoppe-Seylers Z. 254, 192 (1938). — TAUBER u. KLEINER, J. of biol. Chem. 108, 563; 110, 559 (1935). — WACHHOLDER u. PODESTA, Hoppe-Seylers Z. 239, 149 (1936). — WACHHOLDER u. HAMEL, Klin. Wschr. 1937 I, 10. — WACHHOLDER, Klin. Wschr. 1938 II, 1661. — WIEDENBAUER u. SALM, Klin. Wschr. 1938 II, 1407.



## Bestimmung des Inulins im Harn und Blut mit Hilfe des Stufenphotometers.

Von

Ella B. Hatz und Ladislaus Szécsényi-Nagy.

(Aus der Medizinischen Klinik der Königl. Ungar. Franz Josef-Universität  
Szeged, Ungarn.)

(Eingegangen am 27. Juni 1940.)

Mit 1 Abbildung im Text.

An Hand von *Clearence*-Untersuchungen mit Inulin zeigte sich das Bedürfnis nach einer Methode, die eine möglichst schnelle und genaue Bestimmung des Inulins im Harn und Blut ermöglicht.

Wie bekannt, ist das Inulin ein Polysaccharid, welches bei der Hydrolyse zu Fructose abgebaut wird. Zur quantitativen Bestimmung wird im allgemeinen dieses Verhalten des Inulins herangezogen, indem die nach dem hydrolytischen Abbau erhaltene Menge der Fructose irgendwie (z. B. durch Messung des Reduktionsvermögens) ermittelt wird. — Unsere Methode fußt auf der *Seliwanoffschen* Probe, die bekannterweise darin besteht, daß eine salzsaure Lösung der Fructose mit Resorcin gekocht eine rote Färbung, bzw. bei größerer Konzentration einen in Alkohol löslichen roten Niederschlag liefert. — Unseren Erwartungen gemäß änderte sich die Intensität des Farbtones gleichsinnig mit der Konzentration der Fructose, so daß sich aus der mit Hilfe des Stufenphotometers ermittelten Intensität der Rotfärbung die Menge der Fructose bzw. des Inulins berechnen läßt.

G. Düll konnte zwar feststellen, daß bei dem mittels Mineralsäuren durchgeführten hydrolytischen Abbau des Inulins die Fructose nicht in ihrer ganzen Menge unverändert bleibt, sondern aus ihr verschiedene Umsetzungsprodukte entstehen, doch gefährdet dieser Umstand die Richtigkeit unseres Bestimmungsprinzips keinesfalls. Man muß sich nämlich vor Augen halten, daß die entstandene Fructose sofort mit dem anwesenden Resorcin reagiert und somit andere Reaktionen ausgeschlossen werden.

Unsere Versuche zeigten jedoch, daß der Verlauf der Farbreaktion von der Menge des angewandten Resorcins nicht unabhängig ist; man muß also die unten angegebene Konzentration strengstens einhalten, da bei der Ermittlung der Kurve — mit deren Hilfe die Berechnung der Inulinmenge erfolgt — diese Resorcinkonzentration gewählt bzw. für am günstigsten gefunden wurde.

Zur Entfernung der Eiweiße bzw. anderer reduzierender, nicht zuckerartiger Substanzen wurde die Fällung nach *Fujita* mit Cadmium-



hydroxyd herangezogen, die auch bei der Fructosebestimmung von *R. W. Martin* angewendet wurde. Es zeigte sich jedoch, daß — besonders aus dem Harn — all diejenigen Substanzen, die bei der Resorcinprobe eine Färbung ergaben, mit Cadmiumhydroxyd nicht vollständig ausgefällt werden konnten. Wir gingen deshalb so vor, daß wir mit dem vor der Inulinbelastung (Zufuhr intravenös) entnommenen Blut bzw. entleerten Harn die Reaktion durchführten und dann bei der eigentlichen Bestimmung die so gewonnene Lösung als Kompensationsflüssigkeit anwendeten.

### Erforderliche Reagenzien.

1. 13,0 g  $\text{CdSO}_4$  werden in 63,5 ccm n/1 Schwefelsäure gelöst und die Lösung mit dest. Wasser bis auf 1000 ccm ergänzt.
2. n/1 NaOH-Lösung.
3. 25 %ige Salzsäure, die auf 100 ccm 0,75 g Resorcin pro anal. enthält.
4. 96 %iger Alkohol.

Vor allem wurde die der Berechnung zugrunde gelegte Kurve ermittelt, und zwar so, daß auf die Abszisse die Extinktionswerte,

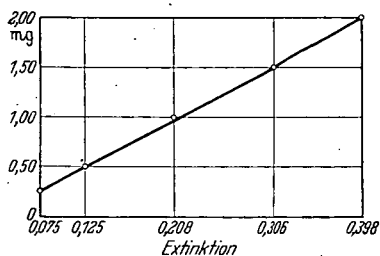


Abb. 1.

auf die Ordinate die Inulinmengen in mg-Werten aufgetragen wurden. Die zu den einzelnen Konzentrationen gehörenden Punkte der Kurve wurden so bestimmt, daß die durch Resorcinsalzsäure erzeugte Rotfärbung im Stufenphotometer öfter nacheinander gemessen und der Mittelwert dieser Messungen eingezeichnet wurde. Auf diese Weise wurde die Intensität der Farbreaktion von 0,25, 0,50,

1,0, 1,5 und 2,0 mg Inulin-(in 15 ccm) bestimmt. Jede einzelne Messung wiederholten wir sieben- bis achtmal, und zwar wie folgt: In je ein Reagensröhrchen mit eingeschliffenem Glasstöpsel, das genau bei 10 und 15 ccm markiert war, wurden der Reihe nach 0,25, 0,50, 1,0, 1,5 und 2,0 ccm einer 0,1 %igen Inulinlösung eingeführt und nachher jeder Ansatz zuerst mit 4 ccm Resorcinsalzsäurelösung, danach bis zur 10-ccm-Marke mit dest. Wasser versetzt und durchgeschüttelt. Nun tauchte man das Röhrchen auf genau 10 Minuten in ein lebhaft siedendes Wasserbad, kühlte nach der Hydrolyse ab, füllte bis zur 15-ccm-Marke mit Alkohol auf, schüttelte durch und nahm sofort die Messung im Stufenphotometer vor. Zur Messung wurden 5-mm-Küvetten und das Farbfilter S 43 angewendet; als Kompensationsflüssigkeit diente dest. Wasser. Die so ermittelte Kurve ist aus obenstehender Abbildung ersichtlich.

**Bestimmung im Serum und Harn.**

1 cem Serum bzw. Harn wurde mit 2 cem dest. Wasser, 8 cem Cadmiumsulfatlösung und 1 cem n/1 NaOH-Lösung versetzt. Man schüttelte durch, ließ einige Minuten stehen und filtrierte durch ein trockenes Filter. Aus dem Filtrat wurden 6 cem in eines der oben beschriebenen Röhrchen pipettiert, der Ansatz mit 4 cem Resorcinsalzsäurelösung versetzt und gründlich durchgeschüttelt. Nun tauchte man das Röhrchen genau 10 Minuten lang in ein lebhaft siedendes Wasserbad, kühlte hernach ab und füllte mit Alkohol bis zur 15-cem-Marke auf. Die Farbintensität der so gewonnenen gelblichroten Lösung wurde unter Anwendung einer 5-mm-Küvette und des Farbfilters S 43 im Stufenphotometer gemessen. Als Kompensationsflüssigkeit diente eine Lösung, die nach gleicher Aufarbeitung einer *vor* der Inulinbelastung entnommenen Blutprobe bzw. entleerten Harnprobe gewonnen wurde. Die den erhaltenen Extinktionswerten entsprechenden Inulinmengen können in mg-Werten mit Hilfe obiger Kurve graphisch ermittelt werden. Multipliziert man diesen Wert mit 100, so erhält man den Inulingehalt des Serums bzw. Harns in mg-%.

Die Zuverlässigkeit unserer Methode haben wir nachgewiesen, indem wir dem Serum bzw. Harn bekannte Mengen Inulin zusetzten und nach Entfernung des Eiweißes die Bestimmung des Inulins nach der früher angegebenen Weise durchführten. Gleichzeitig wurde die Resorcinsalzsäurereaktion auch beim mit Inulin nicht versetzten Serum bzw. Harn durchgeführt und die so gewonnene Lösung als Kompensationsflüssigkeit angewendet. Unsere diesbezüglichen Versuchsergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefaßt:

Serum		Harn	
Inulin in mg		Inulin in mg	
zugesetzt	gefunden	zugesetzt	gefunden
0,25	0,27	0,25	0,23
0,50	0,52	0,50	0,50
0,75	0,76	0,75	0,78
1,00	1,00	1,00	0,97

**Literatur.**

G. Düll, Chem. Ztg. 19, 166, 1895; Fujita und Iwatake, diese Zeitschr. 242, 43, 1931; R. W. Martin, Klin. Wochenschr. 20, 723, 1939.

Printed in Germany.

# BIOCHEMISCHE ZEITSCHRIFT

UNTER MITWIRKUNG  
ZAHLREICHER FACHGENOSSEN

HERAUSGEGEBEN  
VON  
**W. GRASSMANN**  
DRESDEN

---

*Sonderabdruck aus 306. Band, 2. Heft*

---

Ladislaus Szécsényi-Nagy und Ella B. Hatz:  
**Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge  
mit Hilfe von Kohlenoxyd auf maßanalytischem  
Wege**



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1940



Die

# Biochemische Zeitschrift

erscheint zwanglos in Heften, die in kurzer Folge zur Ausgabe gelangen; je sechs Hefte bilden einen Band. Der Preis des Bandes beträgt RM 28.—.

In der Regel können Originalarbeiten nur Aufnahme finden, wenn sie nicht mehr als 1½ Druckbogen umfassen. Sie werden mit dem Datum des Eingangs versehen und der Reihe nach veröffentlicht, sofern die Verfasser die Korrekturen rechtzeitig erledigen. — Kurze Mitteilungen wichtigen Inhalts können außerhalb der Reihenfolge des Einlaufdatums abgedruckt werden, wenn sie den Raum von 1–2 Druckseiten nicht überschreiten. — Abhandlungen polemischen Inhalts werden nur dann zugelassen, wenn sie eine tatsächliche Richtigstellung enthalten und höchstens zwei Druckseiten einnehmen.

Manuskriptsendungen sind an den Herausgeber:

Herrn Prof. Dr. W. Grassmann, Dresden 24, Wielandstraße 2,

zu richten.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Die Autoren erhalten eine *Fahnenkorrektur*. Revisionen können nur ausnahmsweise verabfolgt werden und verursachen oft eine Zurückstellung der Mitteilung. Auf Wunsch der in weit entfernten oder überseeischen Ländern wohnenden Mitarbeiter wird die Korrektur ihrer Abhandlung hier gelesen, wodurch ein beschleunigtes Erscheinen ermöglicht wird.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von RM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle RM 30.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht, und zwar bis zum 31. Dezember desjenigen Kalenderjahres, das auf das Jahr des Erscheinens folgt. Hieraus ergibt sich, daß grundsätzlich nur Arbeiten angenommen werden können, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich. Weitere 160 Exemplare werden, falls bei Rücksendung der 1. Korrektur bestellt, gegen eine angemessene Entschädigung geliefert. Darüber hinaus gewünschte Exemplare müssen zum Bogennettopreise berechnet werden. Mit der Lieferung von Dissertationsexemplaren befaßt sich die Verlagsbuchhandlung grundsätzlich nicht; sie stellt jedoch den Doktoranden den Satz zur Verfügung zwecks Anfertigung der Dissertationsexemplare durch die Druckerei.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer

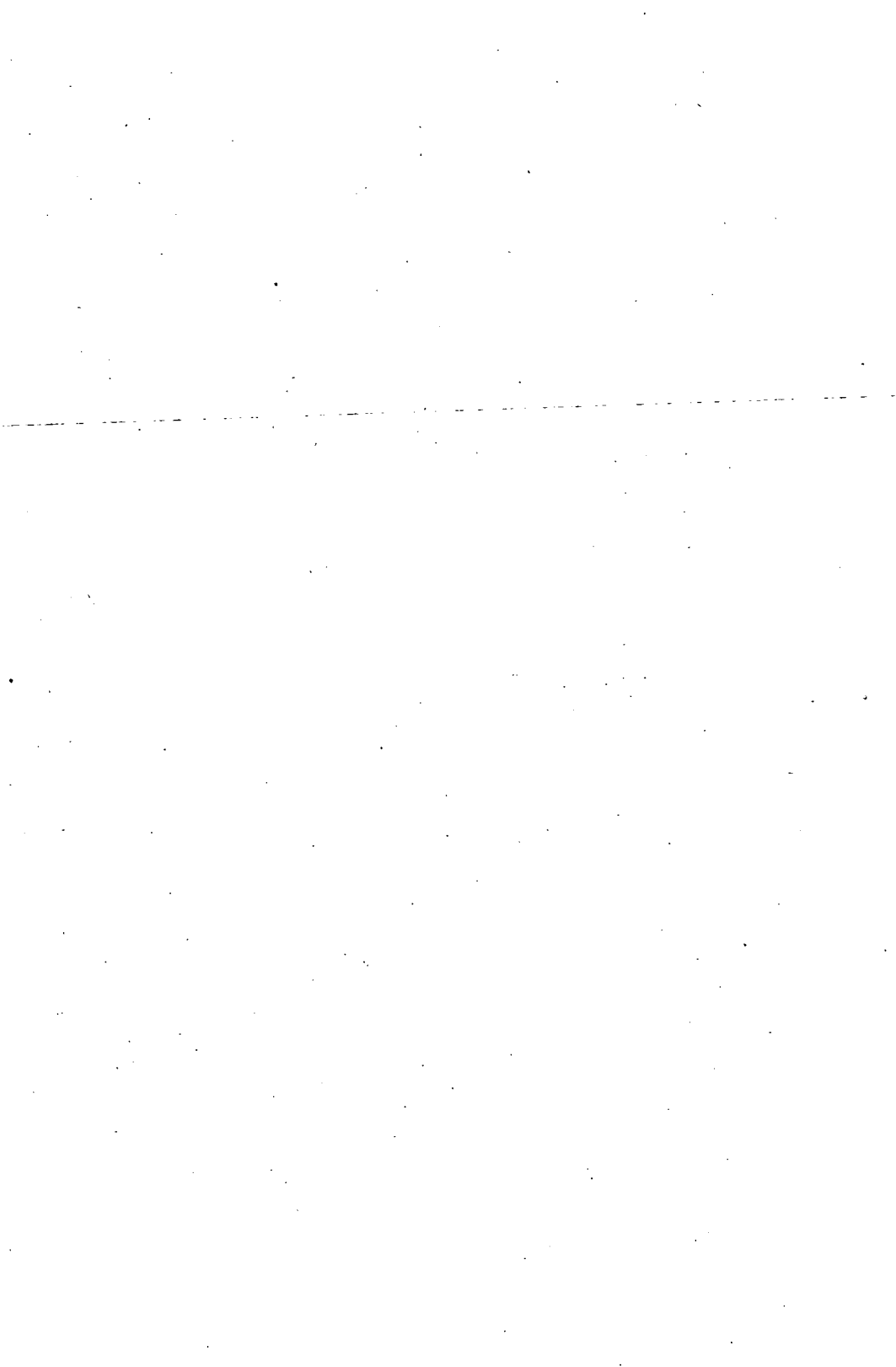
Berlin W 9, Linkstraße 22/24.

306. Band

Inhaltsverzeichnis

2. Heft

	Seite
Kanitz, H. R., und U. Sellschopp. Säure- und Alkalispaltung des Blutes in Anwendung auf die Untersuchung der alimentären Essigesterkurve im Blut, ihre Beeinflussung durch Hormone, Glucose und Genußgifte. Ein Beitrag zur Frage des endogenen und exogenen Blutalkohols . . . . .	77
Huszák, St. Die Dehydrierung der Brenztraubensäure im Nervengewebe . . . . .	91
Asher, Leon. (Unter Mitwirkung von N. Lickermann und M. Spirig.) Untersuchung über Membrandiffusion mit Hilfe der thermoelektrischen Methode . . . . .	96
Szécsényi-Nagy, Ladislaus, und Ella B. Hatz. Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge mit Hilfe von Kohlenoxyd auf maßanalytischem Wege . . . . .	108
Schwaibold, J., W. Borchers und G. Nagel. Eine Methode zur Bestimmung kleinster Mengen von Zinn und ihre Anwendung bei biochemischen Materialien . . . . .	113
Täufel, K., und W. Heimann. Weitere Untersuchungen über die Verbreitung des Squalens in pflanzlichen und tierischen Fetten . . . . .	123
Pfankuch, Edgar. Über die Spaltung von Virusproteinen der Tabakmosaik-Gruppe . .	125
Preiss, Siegfried. Eine Methode zur Trennung von Essigsäure, Buttersäure, Milchsäure und d-Gluconsäure . . . . .	130
Kúthy, A. von. Beiträge zum Permeabilitätsproblem . . . . .	137
Albers, D. Beeinflussung der Phosphatase verschiedenen Reinheitsgrades durch UV- und Röntgenstrahlen . . . . .	143
Berenesi, Dr. Gy. Der Gaswechsel des Bac. Prodigiosus auf d-Xylose enthaltendem Kiesel-säure-Nährboden . . . . .	150
Erdős, T. Die Wirkung der Polyphenoloxydase im Tierkörper . . . . .	153
Bleyer, B., und A. Schloemer. Studien über das Verhalten der Lactose in alkalischer Lösung. IV . . . . .	155





# Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge mit Hilfe von Kohlenoxyd auf maßanalytischem Wege.

Von

Ladislau Szécsényi-Nagy und Ella B. Hatz.

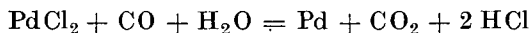
(Aus der Medizinischen Klinik der Königl. Ungar. Franz-Josef-Universität Szeged, Ungarn.)

(Eingegangen am 27. Juni 1940.)

Mit 1 Abbildung im Text.

Zur Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge brachten zuerst *Gréhan* und *Quinquaud* im Jahre 1882 Kohlenoxyd zur Anwendung, indem sie die Sauerstoffaufnahmefähigkeit des Hämoglobins der roten Blutkörper vor bzw. nach Einatmung von Kohlenoxyd bestimmten und aus diesen Werten die Blutmenge berechneten. Seitdem wurden zahlreiche Methoden zur Bestimmung der durch das Blut gebundenen Kohlenoxydmenge ausgearbeitet. So gaben z. B. *Haldane* und *Smith* ein Verfahren an, welches sich auf den kolorimetrischen Vergleich des hämolysierten kohlenoxydhaltigen Blutes mit einer Lösung von Karminrot gründet. *Plesch* bediente sich eines selbst konstruierten „Chromophotometers“, mit dessen Hilfe unter Anwendung eines schwerfälligen Verdünnungsverfahrens die Kohlenoxydaufnahmefähigkeit ermittelt werden konnte. Dieses Verfahren wurde von *Parnas* und *Sieniawski*, ferner auch von *J. May* durch Heranziehung des *Pulfrich*schen Photometers und Anwendung monochromatischen Lichtes (Quecksilberlampe) verbessert. *Zuntz* und *Plesch* bestimmten die Menge des gebundenen Kohlenoxyds, indem sie es zu Kohlendioxyd verbrannten und dann die Menge des letzteren bestimmten. *Van Slyke* und *Salvensen* setzten das durch das Blut gebundene Kohlenoxyd in Freiheit und bestimmten seine Menge auf gasanalytischem Wege.

Der ungarische Hygieniker *J. Fodor* schlug bereits im Jahre 1880 zum Nachweis des in der Luft enthaltenen Kohlenoxyds Palladiumchloridlösung vor. Aus dieser Lösung wird durch die reduzierende Wirkung des Kohlenoxyds im Sinne der Gleichung:



metallisches Palladium in Form eines schwarzen Niederschlags in Freiheit gesetzt. *L. Winkler* konnte später (1934) zeigen, daß sich die Menge des ausgeschiedenen metallischen Palladiums maßanalytisch genau bestimmen läßt, wodurch zugleich eine sehr genaue Bestimmung des Kohlenoxyds ermöglicht wird. Die *Winkler*sche Methode konnte von *Rusznayák* und *Hatz* mit Erfolg in den Dienst einer Hämoglobin-

bestimmungsmethode gestellt werden. Dieselbe Kohlenoxydbestimmungsmethode haben wir jetzt zur Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge herangezogen.

### Erforderliche Reagenzien.

1. *Octylalkohol*.

2. *Kaliumferricyanidlösung*: 92 ccm 32 %ige Kaliumferricyanidlösung + 8 ccm konz. Milchsäure.

3. *Palladiumchloridlösung* nach *L. Winkler*: Man löst 0,2 g reines metallisches Palladium (Draht) unter Erwärmen in 10 ccm Königswasser und dampft die Lösung in einer Porzellanschale am Wasserbad ab. Der Rückstand wird in 10 ccm 20 %iger Salzsäure gelöst und wiederum abgedampft; letzteres wird dreimal wiederholt. Den so gewonnenen niträtfreien Rückstand löst man durch langsames Erwärmen in einer Lösung, bestehend aus 10 g Kaliumbromid, 20 ccm n Salzsäure und 100 ccm dest. Wasser auf. Nun wird die Lösung mit 1 ccm Alkohol versetzt, ein bis zwei Siedesteinchen zugegeben und 10 Minuten gekocht. Nach dem Erkalten löst man in dieser Flüssigkeit 5 g reines Natriumacetat auf, filtriert durch ein Wattebüschchen und verdünnt mit dest. Wasser bis auf 200 ccm. Die so gewonnene 1 %ige Palladiumlösung ist rötlichbraun, vollkommen klar und in einer gut verschließbaren Flasche ohne Veränderung haltbar.

4. 0,02 n *Kaliumbromatlösung*: 0,5567 g Kaliumbromat pro anal. werden auf 1 Liter in dest. Wasser gelöst.

5. 0,02 n *Natriumarsenitlösung*: 0,9893 g bei 100° C getrocknetes Arsentrifoxyd pro anal. und 1 g Natriumhydroxyd werden in 20 ccm Wasser durch gelindes Erwärmen gelöst, mit 500 ccm dest. Wasser + 2 ccm konz. Schwefelsäure versetzt, nachher auf Raumtemperatur abgekühlt und schließlich mit dest. Wasser auf 1000 ccm aufgefüllt.

6. *Jodlösung*: Einige Kriställchen Jod werden in einer Glasstöpselflasche mit 100 ccm dest. Wasser übergossen und gründlich durchgeschüttelt.

7. *Tetrachlormethan* pro anal.

8. 10 %ige *Salzsäure*.

9. Möglichst reines *Kohlenoxyd*. Das Gas wird auf bekannte Weise durch Erhitzen von Ameisensäure und konz. Schwefelsäure dargestellt und in einem entsprechenden Gefäß (z. B. Gasometer; Sperrflüssigkeit: Wasser) aufbewahrt.

Zur Einatmung des Kohlenoxyds beim Tier gebrauchten wir den Apparat von *Zuntz* und *Plesch*. Das genau abgemessene Kohlenoxyd wird mit Sauerstoff vermengt, mit Hilfe einer entsprechenden Maske vom Versuchstier (Kopf des Hundes dick mit Vaseline eingeschmiert)

eingeatmet und der Apparat binnen 5 bis 7 Minuten mit Sauerstoff nachgefüllt, um dem Versuchstier sämtliches Kohlenoxyd ohne Verlust zuzuführen. Unmittelbar nach erfolgter Einatmung wurden 10 ccm Blut entnommen und mit „Novirudin“ oder „Liquoid Roche“ gut durchgeschüttelt.

Die Bestimmung des durch die Blutprobe gebundenen Kohlenoxyds erfolgt mit Hilfe des nebenstehend abgebildeten Apparates (Abb. 1). Durch Trichter *b* werden 2 oder 5 ccm Blut, zum Nachspülen des Trichters 5 ccm dest. Wasser und schließlich noch einige Tropfen Octyl-

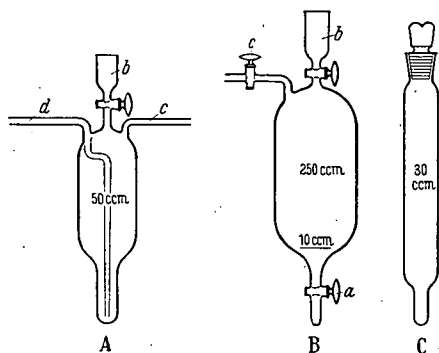


Abb. 1.

alkohol in das Zersetzungsgefäß (*A*) eingeführt. Durch Rohr *d* läßt man kurze Zeit Stickstoff aus einer Bombe in schwachem Strom durch den Apparat streichen und verbindet nachher mit Hilfe eines Gummischlauches Rohr *C* mit dem Hahn *c* des Apparates *B*, welcher vorher mit dest. Wasser gefüllt wurde. Nun öffnet man Hähne *c* und *a*; das allmählich eindringende Stickstoffgas drängt das Wasser durch Hahn *a*

tropfenweise hinaus. Gleichzeitig führt man durch Trichter *b* in das Gefäß *A* 2 ccm Kaliumferricyanidlösung ein, wodurch das vom Blut gebundene Gas sofort in Freiheit gesetzt und durch den durchströmenden Stickstoff gleich in das Sammelgefäß *B* übergeführt wird. Es ist darauf zu achten, daß aus dem Sammelgefäß *B* nicht sämtliches Wasser verdrängt werde, sondern es sollen noch ungefähr 10 ccm zurückbleiben. Ist die Ansammlung des Gases so weit vorgeschritten, dreht man die bisher offenen Hähne des Gefäßes *B* zu und trennt die Schlauchverbindung zwischen Gefäß *A* und *B*. Jetzt wird mit Hilfe eines bei *a* angesetzten Schlauches der letzte Rest des Wassers — bis auf einige als Sperrflüssigkeit dienende Tropfen — herausgesaugt, wodurch im Gefäß *B* ein schwacher Unterdruck entsteht (selbstredend darf während des Saugens nur Hahn *a* als einziger geöffnet werden!). Dieser Unterdruck ermöglicht die Einführung von 10 ccm Palladiumchloridlösung durch Trichter *b*, und zwar ohne irgendeinen Gasverlust. Nun schüttelt man das Gefäß 10 Minuten lang und läßt danach — zwecks Sicherung eines vollständigen Reaktionsverlaufs — noch 2 Stunden lang stehen. Das dem Kohlenoxyd äquivalente metallische Palladium scheidet sich inzwischen in Form schwarzer Flocken aus

und man kann nun zur maßanalytischen Bestimmung desselben schreiten. Nach dem Öffnen des Hahnes *c* versetzt man den Ansatz durch Trichter *b* mit 2 ccm Tetrachlormethan, 2,00 ccm 0,02 n Kaliumbromatlösung, 5 ccm 10 %iger Salzsäure und 1 ccm Jodlösung, dreht die Hähne zu und schüttelt das Gefäß so lange, bis das Palladium vollständig in Lösung geht. Durch Hahn *a* wird nun die Reaktionsflüssigkeit in das Titriergefäß *C* abgelassen und durch wiederholtes Nachspülen mit dest. Wasser für eine quantitative Überführung gesorgt. Der Bromüberschuß wird durch Titrieren mit 0,02 n Natriumarsenitlösung bestimmt, und zwar so, daß man die Meßlösung in allmählich abnehmenden Portionen hinzuträufeln läßt, nach jeder Portion den Glasstöpsel aufsetzt und das Gemisch gut durchschüttelt. Aus der Änderung der Farbe des Tetrachlormethans, das sich in der Verengung des Titriergefäßes in Ruhelage rasch ansammelt, läßt sich der Endpunkt scharf beobachten: die anfangs gelbliche Farbe des Tetrachlormethans verblaßt allmählich, in der Nähe des Endpunktes wird die Lösung vollkommen farblos und schlägt dann scharf beim Endpunkt plötzlich in eine ganz hellrosa Farbe um.

Zwecks Titerstellung der Meßlösungen genügt es einen Leerversuch durchzuführen: ein Ansatz von 10 ccm Palladiumchloridlösung, 2 ccm Tetrachlormethan, 2,00 ccm 0,02 n Kaliumbromatlösung, 5 ccm 10 %iger Salzsäure und 1 ccm Jodlösung wird im Titriergefäß *C* in der oben angegebenen Weise mit 0,02 n Natriumarsenitlösung titriert. In der Regel werden bis zum Endpunkt  $1,90 \pm 0,05$  ccm Meßlösung verbraucht.

*Berechnung:* 1 ccm 0,02 n Kaliumbromatlösung entspricht 0,224 ccm Kohlenoxyd von 0° C und 760 mm Druck. Wurden z. B. durch das Versuchstier 50 ccm Kohlenoxyd von 23° C bei einem Barometerstand von 753 mm eingeatmet, so läßt sich durch Anwendung der bekannten Formel die eingeführte Kohlenoxydmenge in das Volumen des Normalzustandes (0° C, 760 mm) umrechnen:

$$Q = \frac{50 \cdot 753}{760 \cdot \left( \frac{1 + 23}{273} \right)} = 43,5 \text{ ccm.}$$

Wurden z. B. dann beim Leergang 1,85 ccm, ferner bei parallelen Ansätzen der Blutprobe 1,20 ccm Natriumarsenitlösung verbraucht, so entspricht die Differenz, also 0,65 ccm, der durch das metallische Palladium bzw. mittelbar durch das Kohlenoxyd verbrauchten Kaliumbromatlösung. — Es ergibt sich also aus diesem herausgegriffenen Beispiel, daß die in 5 ccm Blut gebundene Kohlenoxydmenge  $0,65 \times 0,224 = 0,148$  ccm war. Kennt man nun die Gesamtmenge des

Kohlenoxyds, welche vom Versuchstier eingeatmet wurde, so läßt sich die zirkulierende Blutmenge aus der Gleichung  $0,148 : 5 = 43,5 : x$  berechnen; sie beträgt im angeführten Falle 1476 ccm.

### Literatur.

Gréhant u. Quinquaud, J. de l'anat. et de la Physiol. **18**, 564, 1882 (zit. nach R. Seyderhelm u. W. Lampe, Die Blutmengenbestimmung und ihre klinische Bedeutung. Erg. Inn. Med. u. Kinderheilk. **27**, 245, 1925). — J. Haldane, J. Physiol. **18**, 463, 1895. — Plesch, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. **6**, 380, 1909. — J. K. Parnas u. Sieniewski, diese Zeitschr. **266**, 102, 1933. — J. May, Arch. f. Gewerbepath. **8**, 22, 1937. — Zuntz u. Plesch, diese Zeitschr. (Festband) **11**, 47, 1908. — van Slyke u. Salvensen, J. of biol. Chem. **40**, 103, 1919. — J. Fodor, Deutsch. Viertelj. öffentl. Gesundheitspfl. **12**, 377, 1880 (zit. nach A. A. Christman u. E. L. Randall, J. of biol. Chem. **102**, 595, 1933). — L. Winkler, Zeitschr. f. anal. Chem. **97**, 18, 1934. — I. Rusznayák u. E. B. Hatz, diese Zeitschr. **280**, 242, 1935.

---

# Elektronenübermikroskopie

Physik · Technik · Ergebnisse

Von

**Manfred von Ardenne**

Mit einem Titelbild, einer photographischen Tafel und 404 Abbildungen

XVI, 393 Seiten. 1940. RM 54.—; gebunden RM 57.60

Inhaltsübersicht: **Allgemeine Grundlagen:** Eigenschaften der Elektronenstrahlung. Elektrostatische Sammellinsen. Magnetische Sammellinsen. Die Elektronenquelle. Elektronenindikatoren. — **Die theoretischen Grundlagen des Elektronenmikroskopes.** Wirkungsweise. Die Grenzen für das Auflösungsvermögen. — **Die theoretischen Grundlagen der Elektronensondenmikroskope.** Wirkungsweise. Die Grenzen für das Auflösungsvermögen. — **Elektronenstrahlung und Objekt:** Die durch Elektronenstreuung im Objekt verursachten Abbildungsfehler und ihr Verhältnis zueinander. Die Größe der Objektbelastung. Die Empfindlichkeit lebender Substanz gegen Elektronenbestrahlung. — **Wichtige Größen für die Dimensionierung von Elektronenmikroskopen.** Die Größe und Abschirmung störender Magnetfelder. Das Auflösungsvermögen photographischer Schichten für Elektronenstrahlung. Das Auflösungsvermögen von Leuchtschirmen für Elektronenstrahlung. Die Abschirmung schädlicher Röntgenstrahlung. — **Bauelemente und Hilfseinrichtungen der Elektronenmikroskope.** Das Kathodensystem. Die kurzbreitweitigen Elektronenlinsen. Die Objekthalterungen und Objektschleusen. Kamera und Photomaterialschleuse. Blenden und Bohrvorrichtungen für kleinste Blendlöcher. — **Die Vakuumtechnik der Elektronenmikroskope.** Das erforderliche Vakuum. Die Pumpanlage. Vakuummessung und Suche nach Undichtigkeiten. Vakuumtechnische Konstruktionselemente. — **Die Hochspannungsanlagen der Elektronenmikroskope.** Die Messung von Schwankungen der Hochspannung. Hochspannungsanlagen großer Spannungskonstanz. — **Die praktische Ausführung des Elektronenmikroskopes.** Die Dimensionierung. Die Gesamtkonstruktion. Das Kondensorsystem. Das Objekt- und Objektivsystem. Das Projektionslinsensystem. Die Kamera. Die Scharfstellung. — **Die praktische Ausführung der Elektronensondenmikroskope.** Die Dimensionierung. Herstellung der Elektronensonde. Herstellung des Objektrasters beim Rastermikroskop. Die Registriereinrichtung der Sondenmikroskope. Die Scharfstellung der Sondenmikroskope. — **Objektpräparierungstechnik.** Die verschiedenen Arten elektronenmikroskopischer Präparate. Die Keilschnittmethode zur Herstellung von Mikrotomschnitten mit weniger als  $10^{-3}$  mm Stärke. Objekte auf Folien. Die Verwendung der Strahlungs sonden für Mikromanipulationen. — **Die Bestimmung des Auflösungsvermögens.** Die verschiedenen Methoden. Die praktische Durchführung der Bestimmung. — **Stereoelektronenmikroskopie.** Die Grundlagen. Verschiedene Anordnungen zur Gewinnung stereoskopischer Teilbilder bei Elektronenmikroskopen. — **Die Ergebnisse der Elektronenübermikroskopie auf den verschiedenen Anwendungsgebieten.** Die Anwendung des Elektronenmikroskopes auf physikalische, chemische und technische Probleme. Die Anwendung des Elektronenmikroskopes in Biologie und Medizin. — **Namen- und Sachverzeichnis.**

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN



# Ergebnisse der Biologie

Herausgegeben von

**K. v. Frisch**, München · **O. Koehler**, Königsberg i. Pr.  
**W. Ruhland**, Leipzig · **H. Stubbe**, Berlin-Dahlem

Redigiert von **W. Ruhland**, Leipzig

## **Zuletzt erschien: Siebzehnter Band**

Mit 57 Abbildungen. III, 460 Seiten. 1939

RM 48.—; gebunden RM 50.60

Inhaltsverzeichnis: **Vergleichende Betrachtungen über den Zuckergehalt des menschlichen und tierischen Blutes.** Von Professor Dr. Ruth Beutler, München. — **Genabhängige Wirkstoffe bei Tieren.** Von Dr. Ernst Plagge, Göttingen. — **Die Zusammensetzung des Zellsaftes bei höheren Pflanzen in ihrer ökologischen Bedeutung.** Von Dozent Dr. Maximilian Steiner, Göttingen. — **Die Bedeutung der Spurenelemente für Ernährung, Wachstum und Stoffwechsel der Pflanzen.** Zweiter Teil. Von Dr. habil. Karl Pirschle, Berlin-Dahlem. — Namen- und Sachverzeichnis. — Inhalt der Bände I—XVII.

## **Früher erschienen: Sechzehnter Band**

Mit 122 Abbildungen. IV, 547 Seiten. 1939

RM 64.—; gebunden RM 66.60

Inhaltsverzeichnis: **Vitamine und Wachstumsfaktoren bei den Mikroorganismen, mit besonderer Berücksichtigung des Vitamins B<sub>1</sub>.** Von Professor Dr. W. H. Schöpfer, Bern. — **Der Sauerstoff als ökologischer Faktor.** Von Dr. Frhr. Joachim von Ledebur, Neustadt im Schwarzwald. — **Über die Atmung der Schwämme und Coelenteraten.** Von Dr. Frhr. Joachim von Ledebur, Neustadt im Schwarzwald. — **Von der Leistung des Jacobsonschen Organs bei den Wirbeltieren.** Von Dozent Dr. Hermann Kahmann, München. — **Über Explantation „in vitro“.** Von Dozent Dr. Karl Bauer, München. — Namen- und Sachverzeichnis. — Inhalt der Bände I—XVI.

## **Fünftehnter Band**

Mit 69 Abbildungen. III, 338 Seiten. 1938

RM 36.—; gebunden RM 38.60

Inhaltsverzeichnis: **Die praktische Anwendung von Hormonen bei Nutztieren.** Von Dozent Dr. Walter Koch, München. — **Die Bedeutung der Spurenelemente für Ernährung, Wachstum und Stoffwechsel der Pflanzen.** Erster Teil. Von Dr. habil. Karl Pirschle, Berlin-Dahlem. — **Über den Kreislauf bei den niedersten Chordaten.** Von Professor Dr. Emil von Skramlik, Jena. — Namen- und Sachverzeichnis. — Inhalt der Bände I—XV.

*Jeder Abschnitt enthält ein Literaturverzeichnis*

---

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN



# Különlenyomat az Orvosi Hetilap 1940. évi aug. 17-i 33-ik számából.

---

A Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár.)

## A sternalpunctio jelentősége a splenomegaliák elkülönítő kórisméjében

Irta: *Armentano Lajos dr. és Bentsáth Aladár dr.*

A malaria plasmodium fejlődésében eddig három szakaszt különböztetünk meg, úgymint a schizogoniát, a gametogoniát és a sporogoniát. Ezek közül az első kettő a vérben, a harmadik pedig a szunyogban játszódik le, vagyis végeredményben a malariát úgy tekintettük, mint a vörösvértestekben lejátszódó megbetegedést. A legutolsó évek olasz és francia irodalmában azonban egyre-másra jelentek meg közlemények, amelyek a vér betegségén kívül egy másik rendszerben történő fejlődési lehetőségéről írnak. E fejlődés a reticuloendothelialis rendszerben zajlana le, vagyis a malaria parazitáknak meg volna az a képességük, hogy a reticuloendothel sejtekben is tudnának átalakulni, amelyet reticuloendothelialis malariának, e rendszerben megjelenő formákat pedig „histiozoaer” alakoknak neveztek. Ezen elmélet szerint tehát kettős ciklusról van szó: egy vér és egy reticuloendothel ciklusról. A két ciklus egymást követheti, megelőzheti, de megjelenhet egyszerre is. *Missiroli* kimutatta, hogy a szunyog nyálával történő fertőzés után a sporozoitok a nyirokutakat követik s a plasmodium relictum parazitái a szervezetbe behatolók után 8 részre esnek szét. Véleménye szerint azon alakok, amelyeket sporozoitnak nevezünk, tulajdonképpen sporocysták és az igazi sporozoitok a reticuloendothel rendszerben képződnek. *Raffaele* a plasmodium elongatum

és relictumra vonatkozólag bebizonyította, hogy a reticulo-endothel sejtekben pigment nélküli formák jelennek meg ugyanakkor, amidőn a vérben pigmenttel bíró alakok vannak jelen. Ez a megállapítás azóta különböző malariaféleségben (*gallinaceum*, *cathemerium*) bizonyítást nyert. *Kikuth* és *Mudrow* a pigment nélküli formákat 2 nappal a sporozoitokkal történt fertőzés után már kimutatták a reticuloendothel rendszerben, mielőtt még azok a vérben megjelentek volna. A legfontosabb eredmény szintén *Raffaeletől* származik, aki már emberben is ki tudta mutatni az apigmentális formákat. Paralytikusokat *vivax* és *falciparum*mal fertőzve a sternalpunctatumban sokkal hamarabb jelentek meg a pigment nélküli alakok, mint a vér szabályos parasitái.

Melyek azok a klinikai tünetek és megfigyelések, melyek az elmondottakon kívül támogatni látszanak ezt az emlétetet? Ismeretes, hogy *Schaudinn* kísérleteit senki sem tudta megismételni, vagyis a sporozoitok nem tudnak közvetlenül behatolni a vörösvértestekbe. *Raffaele* i. v. adva a sporozoitokat nem tudott fertőzést létrehozni. *Schute* is fertőzött anophelesek nyálával csak haemolysist idézett elő. A legújabb vizsgálatok mutatták ki azt is, hogy az inoculatio utáni első napokban a vér nem fertőz. Ezzel szemben a lép-, májszövetekből készült kivonatok már fertőzőnek bizonyultak. Az inoculatio első 3—4 napján a mesterségesen inoculált malaria kifejlődését egyik malaria elleni gyógyszer sem tudta megakadályozni, holott a schizonták nagyon érzékenyek e szerekkel szemben. E megfigyelések tehát *Sicoult* és *Messerlin* szerint amellet szólnak, hogy a sporozoitok nem hatolnak be közvetlenül a vörösvértestekbe, mint eddig gondoltuk, hanem bizonyos átalakuláson mennek át, hogy a magasabbrendű emlősök szervezetéhez alkalmazkodjanak. Ezen átalakuláshoz bizonyos idő szükséges, ez az incubatio idő. Mindez a reticuloendothel rendszerben megy végbe. Idetartoznak továbbá azok a kísérletek, melyek malariások fokozott nitrogénkiválasztását mutatták ki, továbbá a malariakórkép súlyosbbodását lépkiirtás, vagy reticuloendothel-rendszer blockirozása után.

Ezen egészen új elméletet azért tartjuk szükségesnek bővebben tárgyalni, mert enélkül a most ismertető esetek megértése nem volna lehetséges.

Sz. I. 58 éves nőbeteg 1930. július 13-án kereste fel első ízben a klinikát azzal, hogy két éve veszi észre, hogy

hasa lassan, fokozatosan nagyobbodik, annyira, hogy az utóbbi időben már munkája elvégzésében is gátolja. Néhány héttel felvétele előtt szűró fájdalmak jelentkeztek a has bal oldalán. Félév alatt kb. 10 kg-ot fogyott. Hidegrázása, borzongása sohasem volt, 13 gyermeke közül öt egészséges, 8 csecsemőkórban béluhurban pusztult el. Fizikális vizsgálattal az idegrendszer, légző- és vérkeringési szervek részéről lényeges eltérés nem mutatható ki. A has elődomborodó és a bal bordaív alól kiinduló és a jobb inguinalis hajlatig érő, tömör tapintatú légzőmozgásokat követő daganat formájában a lép jól tapintható. A máj ezzel szemben nem. A vérvizsgálat eredménye: vörösvérsejtszám 4.600.000, hgb.: 80%, fehérvérsejtszám: 1.800, vérkép: sg.: 43%, ba.: 1%, ly.: 55%, mo.: 3%. A vérképben több alkalommal gondos keresés után sem lehetett malariaplasmodiumot kimutatni. Wasserman- és pótreactionok negatívak. Vércsüllyedés 25 mm. Egyéb laboratoriumi vizsgálatok mind negatív eredménnyel végeztek. A beteg egész benttartózkodása alatt láztalan. VII. 19-én adrenalin provocatio (1 mg adrenalin s. c.) után  $\frac{1}{2}$  óra múlva, 1 óra múlva sem lehetett a vérben plasmodiumot kimutatni. Második felvétele 1939 XI. 27. az előzőhöz hasonló panaszokkal, azonban most már határozottan állítja, hogy okt. 26.-a óta minden 4. napon d. u. 3—4 óra között 1 óráig tartó borzongás jelentkezik. Állapotában lényeges változás nem észlelhető. Lép ugyanolyan nagyságú, mint az első alkalommal. Most már azonban a beteg anamnesisében említett borzongások négy-naponként szabályos időközökben jelentkeznek 39.4—39.6 C°-ig emelkedő láz kíséretében.

*Minden egyes roham alatt és után készült vékony- és vastagcseppkészítményben órákon keresztül folytatott vizsgálat sem tudott malaria-plasmodiumot kimutatni.* Minthogy a lép felett hallható érzőrejek miatt a lép-punctio nagyon veszélyesnek látszott, ezért inkább sternalpunctiohoz folyamodtunk. A punctatumban elég nagy számban tudtunk plasmodium malariaet kimutatni. Ezzel kapcsolatban azonban két érdekességet kell leszögeznünk: az egyik az, hogy a pigmenttel bíró alakok mellett nagy számban voltak pigment nélküli formák, melyeket *Raffaele* a pl. elongatum és relictumra vonatkozólag mutatott ki a reticuloendothelialis sejtekben; a másik pedig az, hogy az egész készítményben csak makrogameták voltak láthatók. Atebrin terapiával sikerült a rohamokat megszüntetni, azonban a léptumor változatlan maradt, pedig fontos lett volna annak eldöntése, hogy a fennálló hatalmas léptumor malaria, vagy egyéb betegség következménye. Minthogy *Sicault* és *Messerslin* szerint sem a chinin, sem az atebrein nem hat a histozoákra és nem akadályozza meg a recidivát, csupán a plasmodium, mely viszont a schizontákat nem pusztítja kellőképpen, a fenti szerzők javaslatára a betegnek hetenként kétszer 2 cg plasmodochint adagoltunk. E gyógykezelés hatása meglepő volt: a hatalmas léptumor, mely a beteget a legkisebb munka elvégzésében is akadályozta, 1940. II. 7-ig a felére, III. 31-ig kb. egyharmadára csökkent, VI. 1-ig pedig teljesen eltűnt.

Második esetünk 30 éves m.-i földműves, aki az epigastriumra és a jobb bordaív tájékra localizálódó fájdalmai miatt került a klinikára. Ezek időnként erős, görcsös jellegű fájdalmakká fokozódtak, amelyek csak morphium injectióra szűntek meg. Láza sohasem volt. Átvizsgáláskor az idegrendszer, légzőszervek, szív- és vérkeringési szervek részéről lényeges eltérést nem találtunk. A máj 2 harántujjnyira haladta meg a jobb bordaívet és nyomásérzékeny volt. A lép két ujjal ért a bordaív alá, mint tömör, fájdalomtalan képlet. Laboratoriumi vizsgálatok: vvs.-szám: 4.200.000, hgb.: 70%, fvs.: 6.000. Vértkép: p.: 2%, sg.: 56%, eo.: 2%, ba.: 1%, ly.: 28%, mo.: 10%, serumbilirubin: 0.8 mg%. Vérsejtsüllyedés 8 mm. Wassermann- és pótreációk negatívak. Vizeletben urobilinogen felszaporodott. Cholecystographia: epehólyag intenzívebben telődött, benne kőárnyék nem mutatható ki. Egyéb laboratoriumi vizsgálatok negatív eredménnyel végeztek.

A vizsgálatok alapján „dyskinesis” cholecystae-ra gondoltunk és átmenetileg ennek megfelelő therapiában is részesítettük a beteget. A nagyobb lépre és a 10% monocytosira nem tudtunk még pontos választ adni. Huzamos időn keresztül vizsgáltuk a kvalitatív vértképet, de minden eredmény nélkül, malaria plasmodiumot kimutatni nem sikerült. Provocatiós eljárások: (adrenalin, tuss, a lép tájékára) sem a hőmérsékletben sem a vértkép viselkedésében lényeges eltérést nem okoztak, plasmodiumot akkor sem lehetett kimutatni.

Már megnyugodtunk abban, hogy a léptumor oka pontosan nem tisztázható, amikor az előbbi esetünkre gondolva sternalpunctiót végeztünk, annál is inkább, mert a beteg közben mindig anaemiásabb lett. A sternalpunctatumban meglepetésre sikerült malaria vivax plasmodiumokat találni, mégpedig a pigmenttel bíró alakok mellett, elvértve itt is voltak apigmentalis formák. Ezek után az előzőhöz hasonlóan atebtrin plasmodin therapiát vezettünk be, ami után subfebrilitása megszűnt. A lép hetek múlva visszament a bordaív alá, a máj szintén megkisebbedett, az anaemia is javult, a testsúly 7 kg-mal gyarapodott. Mindkét esetben a megismételt sternalpunctióval plasmodiumokat már nem tudtunk a punctatumban kimutatni. A bevezetésben ismertetett reticuloendothelialis malariaelmélet sok mindent megmagyaráz; az elmondottak szerint érthetővé teszi, miért nem lehetett a vérben plasmodiumokat kimutatni, miért vált ugyanez lehetővé a sternalpunctatumban, magyarázatot nyer a léptumor keletkezése, majd visszafejlődése plasmochin adagolására. Érthetően azonban a rohamok alatti negatív vérlelet, bár ez

úgy is felfogható, hogy az immunitási állapot miatt a schizonták olyan kevés számban tudtak a véráramba jutni, hogy a vizsgáló módszerek részére hozzáférhetetlenek lettek. Az is tagadhatatlan, hogy az általunk észlelt esetekben a malaria plasmodiumok mindig a vörösvértestekben foglaltak helyet, reticularis sejtekben nem tudtunk plasmodiumot kimutatni, ami a fenti elmélet ellen szól. Megjegyzendő az is, hogy Boydnak sem sikerült szöveti parasitismust kimutatni. Ez a jelenség felveti azt a kérdést, hogy miért nem jutottak be ezek a vörösvértestek a keringő vérbe. Ezt ép úgy nem tudjuk, mint ahogyan ismeretlen, hogy milyen erők akadályozzák meg a magvas vörösvértestek és a myeloblastok, myelocyták véráramba jutását. Esetünknek elméleti érdekességén kívül, az elkülönítő kórisme szempontjából is jelentősége van, s ezzel kapcsolatban szeretnénk a sternalpunctio fontosságára rámutatni. Klinikánk tapasztalata szerint ugyanis Szeged és vidékén az utóbbi időben feltűnően megsaporodott az ismeretlen aetiologiájú splenomegáliák száma, melyet eddig a leggondosabb klinikai vizsgálati módszerekkel sem lehetett tisztázni. Most két esetet van alkalmunk bemutatni, amelyekben a sternalpunctio segítségével sikerült pontos diagnosist felállítani. Minthogy a léppunctio általában nem közömbös beavatkozás, a reticuloendothelialis rendszer bizonyos elváltozásainak kimutatására a sternalpunctio fontos diagnostikai segédeszköz és segítségével sok olyan eset kerül tisztázásra, amelyekben az orvos eddig megelégedett a semmitmondó „splenomegalia” diagnosissal.









SONDERDRUCK AUS

# KLINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER, BERLIN, UND J. F. BERGMANN, MÜNCHEN

JAHRG. 19

16. NOVEMBER 1940

Nr. 46, S. 1189/1190

## DIE BEDEUTUNG DER STERNALPUNKTION BEI DER DIFFERENTIALDIAGNOSE DER SPLENOMEGALIEN.

Von

Dozent Dr. L. ARMENTANO und Dr. A. BENTSÁTH.

Aus der Medizinischen Klinik (Dir.: Dr. ST. RUSZNYÁK, o. ö. Prof.) der kgl. ung.  
Franz Joseph-Universität in Szeged, Ungarn.

In der Entwicklung des Malaria-Plasmodiums hat man bisher 3 Abschnitte unterschieden: die Schizogenie, die Gametogenie und die Sporogonie. Von diesen verlaufen bekanntlich die beiden ersten im Blut, die letztere in der Mücke; man hat also die Malaria als eine Erkrankung angesprochen, die vornehmlich in den roten Blutkörperchen vor sich geht. Im italienischen und französischen Schrifttum der letzten Jahre häuften sich jedoch die Mitteilungen, die neben der Erkrankung des Blutes auch über die Entwicklungsmöglichkeit in einem anderen System zu berichten wissen. Diese Entwicklung soll sich im reticuloendothelialen (re.) System abspielen, d. h. die Malariaparasiten sollen die Fähigkeit besitzen, sich in den re. Zellen zu entwickeln. Man nannte diese Art der Krankheit reticuloendotheliale Malaria und die im re. System auftretenden Formen „histiozoäre“ Formen. Dieser Auffassung nach hat man es demnach mit einem doppelten Cyclus zu tun: einem Blut- und einem re. Cyclus. Beide Cyclen können zugleich, vor- oder nacheinander auftreten. MISSIROLI wies nach, daß die Plasmodien nach der durch den Mückenspeichel erfolgten Infektion zunächst in den Lymphwegen zu finden sind und daß die Parasiten des Plasmodium relictum nach ihrem Eindringen in den Organismus in 8 Teile zerfallen. Seiner Ansicht nach sind die Formen, die man Sporozoiten nennt, eigentlich Sporocysten, während die echten Sporozoiten im re. System gebildet werden. RAFFAELE stellte in bezug auf das Plasmodium elongatum und P. relictum fest, daß in den re. Zellen pigmentlose Formen erscheinen, während zur selben Zeit im Blut pigmenthaltige Formen zu sehen sind. Diese Erscheinung wurde seither auch bei anderen Malariaarten (P. gallinaceum,

*P. cathemerium*) nachgewiesen. KIKUTH und MUDROW konnten die pigmentlosen Formen schon 2 Tage nach der Infektion mit Sporozoiten im re. System auffinden, wobei das Blut noch negativen Befund ergab. Das wichtigste Ergebnis auf diesem Gebiete stammt von RAFFAELE, dem es gelungen ist, die pigmentlosen Formen beim Menschen nachzuweisen. Dieser Forscher hatte Paralytiker mit *P. vivax* und *P. falciparum* infiziert und fand, daß die pigmentlosen Formen im Sternalpunktat bedeutend früher erscheinen, als die üblichen Parasitenformen im Blut.

Außer dem Gesagten scheinen auch einige klinische Erscheinungen für die Richtigkeit der obenerwähnten Theorie zu sprechen. Bekanntlich ist es bisher noch niemand gelungen, die Versuche SCHAUDINS zu wiederholen, man darf also annehmen, daß die Sporozoiten nicht unmittelbar in die roten Blutkörperchen eindringen können. RAFFAELE verabreichte die Sporozoiten intravenös und konnte keine Infektion hervorrufen. SCHUTE erzielte mit dem Speichel infizierter Anophelen nur Hämolyse. Die neuesten diesbezüglichen Untersuchungen ergaben, daß das Blut in den ersten Tagen nach der Inoculation nicht infektiös sei, während sich die aus der Milz oder der Leber hergestellten Extrakte schon als infektiös erwiesen. Die Entwicklung der künstlich hervorgerufenen Malaria wird in den ersten 3—4 Tagen nach der Inoculation durch keines der gebräuchlichen Antimalariamittel hintangehalten, obwohl die Schizonten gegen diese Mittel äußerst empfindlich sind. Diese Beobachtungen sprechen nach SICAULT und MESSERLIN dafür, daß die Sporozoiten nicht unmittelbar in die roten Blutkörperchen eindringen — wie man bisher angenommen hatte —, sondern daß sie erst gewisse Umwandlungen durchmachen, um sich dem Organismus der Säugetiere anzupassen. Zu dieser Umwandlung bedarf es einer gewissen Zeit, die der Inkubationszeit entspricht. Diese Vorgänge spielen sich im re. System ab. Hier sind noch die Versuche zu erwähnen, die bei Malaria-kranken gesteigerte Nitrogenausscheidung ergaben und schließlich die klinischen Beobachtungen, wonach es zur erheblichen Verschlechterung der Malariakrankheit nach Milzexstirpation oder bei Blockierung des re. Systems kommen kann.

Wir hielten es für angezeigt, auf diese neue Theorie etwas eingehender einzugehen, um den Verlauf der beiden hier angeführten Fälle verständlicher zu machen.

J. Sz., 58 Jahre alte Frau, wird am 13. VII. 1930 der Station unserer Klinik überwiesen. Sie gibt an, seit etwa 2 Jahren das Zunehmen des Bauchumfanges zu bemerken; der Bauch sei allmählich so stark angewachsen, daß sie in letzterer Zeit unfähig ist, die gewohnte Hausarbeit zu versehen. Seit einigen Wochen bestehen

stechende Schmerzen in der linken Bauchhälfte. In einem halben Jahr etwa 10 kg Gewichtsverlust; niemals Schüttelfrost oder Frösteln.

Klinische Untersuchung. Atmungsorgane, Kreislauforgane und Nervensystem o. B. Bauch stark vorgewölbt; Milz in der Form eines vom linken Rippenbogen bis zur rechten Inguinalgegend reichenden, harten, sich mit der Atmung mitbewegenden Tumors zu tasten. Lebertrand nicht tastbar. Blutbild: Rote Blk. 4600000, Hgb. 80 %, weiße Blk. 1800, darunter Segm. 43 %, Ba. 1 %, Ly. 55 %, Mo. 3 %; trotz wiederholter, sorgfältigster Untersuchung keine Plasmodien nachweisbar. Senkungsgeschwindigkeit 25 mm; sonstige Laboratoriumsuntersuchungen negativ. Die Kranke ist während der ganzen Beobachtungszeit fieberfrei. Am 19. VII. Adrenalinprovokation (1 mg Adrenalin subcutan): im Blut nach  $\frac{1}{2}$  und 1 Stunde keine Plasmodien.

Zweite Überweisung an die Station der Klinik am 27. XI. 1939. Ähnliche Beschwerden wie vor 9 Jahren, jedoch jetzt seit 26. X. jeden 4. Tag zwischen 3 und 4 Uhr nachmittags Frösteln, das etwa 1 Stunde anhält. Klinischer Befund wie oben, Milz ebenso groß. Das Frösteln tritt regelmäßig jeden 4. Tag auf, anschließend Temperaturen bis 39,6. Während jedes und nach jedem Anfall wird das Blut im dicken Tropfen sowie im dünnen Strichpräparat sorgfältigst — meist stundenlang — untersucht; *es gelingt jedoch niemals Malaria plasmodien zu finden*. Da über der Milz Gefäßgeräusche zu hören sind, halten wir die Punktion der Milz für gefährlich und führen daher die Sternalpunktion aus. *Im Sternalpunktat ist das Plasmodium malariae in recht großer Zahl nachzuweisen*. Hier sind zunächst zwei nennenswerte Befunde zu erwähnen: einmal fanden sich neben den pigmenthaltigen auch viel pigmentlose Formen, die RAFFAELE bei *P. elongatum* und *P. relicum* in den rechten Zellen vorfand, ferner waren im ganzen Präparat nur Makrogameten zu sehen. Mit Hilfe der Atebrinbehandlung gelang es zwar, die Anfälle zum Schwinden zu bringen, der Milztumor blieb aber unverändert. Natürlich erschien es besonders wichtig, zu entscheiden, ob der mächtige Milztumor auf die Malaria oder auf eine andere Krankheit zurückzuführen sei. Nach SICAULT und MESSERLIN sind Chinin und Atebrin auf die Histiozoen unwirksam, und diese Mittel können auch ein Rezidiv nicht verhindern; die Histiozoen werden nur durch Plasmochin beeinflusst, das wieder die Schizonten mehr oder weniger verschont. Auf Anraten der erwähnten beiden Forscher gaben wir unserer Kranken wöchentlich zweimal je 2 cg Plasmochin; das Ergebnis war überraschend. Der enorme Milztumor, der die Kranke auch zu der leichtesten Arbeit unfähig gemacht hatte, schrumpfte bis zum 7. II. 1940 auf etwa die Hälfte, bis zum 31. III. auf ein Drittel der ursprünglichen Größe, um am 1. VII. vollkommen verschwunden zu sein. Die Kranke ist nunmehr ganz beschwerdefrei.

In dem 2. Falle handelt es sich um einen 30 Jahre alten Landwirt, der die Klinik wegen Schmerzen im Epigastrium und unter dem rechten Rippenbogen aufsucht. Die Schmerzen sollen sich mitunter zu starken Krämpfen steigern, die nur durch Morphinjektionen zu lindern sind. Angeblich niemals Fieber. Bei der klinischen Untersuchung sind Atmungsorgane, Kreislauforgane und Nervensystem o. B. Der Lebertrand ist 2 Querfinger breit

unter dem rechten Rippenbogen tastbar und druckempfindlich; die Milz kann man in der Form eines harten, unempfindlichen Gebildes zwei Querfinger breit unter dem linken Rippenrand tasten. Blutbild: Rote Blk. 4200000; Hglb. 70%; weiße Blk. 6000, darunter St. 2%, Seg. 56%, Eo. 2%, Ba. 1%, Ly. 28%, Mo. 10%; Serum-bilirubin 0,8 mg%. Senkungsgeschwindigkeit 8 mm, WaR. und Ergänzungsreaktionen negativ. Harn: Urobilinogen vermehrt, sonst o. B. Cholecystographie: Gallenblase intensiv gefüllt, keine Anzeichen für Konkreme. Sonstige Laboratoriumsuntersuchungen negativ.

Auf Grund der Befunde dachten wir an eine „Dyskinese“ der Gallenblase und leiteten die entsprechende Behandlung ein. Die Vergrößerung der Milz sowie die 10% Monocytose blieben einsteilen ungeklärt. Die wiederholte Blutuntersuchung wie auch die verschiedensten Provokationen (Adrenalin, Dusche auf die Milzgegend usw.) blieben vollkommen erfolglos: es kam weder zu einer Änderung des Blutbildes oder der Körpertemperatur, noch waren Plasmodien nachzuweisen. Der Allgemeinzustand des Kranken verschlechterte sich, insbesondere nahm die Anämie zu.

In Anlehnung an den vorigen Fall führten wir nun auch hier die *Sternalpunktion* aus. Zu unserer nicht geringen Überraschung fanden wir im Sternalpunktat das *Plasmodium vivax*, und zwar auch hier neben den pigmenthaltigen Formen vereinzelte pigmentlose. Wir gingen nunmehr sofort zur Atebrin-Plasmochin-Therapie über, die auch in diesem Falle von vollem Erfolg begleitet war. Die Subfebrilität hörte sogleich auf, in mehreren Wochen schwanden Milz- und Lebertumor, die Anämie ging zurück und das Körpergewicht zeigte eine Zunahme von 7 kg. Sowohl in diesem wie auch im vorigen Falle gelang es bei der zu einem späteren Zeitpunkt wiederholten Sternalpunktion nicht mehr, Plasmodien im Punktat zu finden.

Wenn man sich die eingangs beschriebene Form der „reticuloendothelialen Malaria“ vor Augen hält, kann man das Verhalten der beiden Fälle leicht verstehen. Es wird nun klar, warum die Plasmodien nicht im Blut, sondern nur im Sternalpunktat zu finden waren und auch der Milztumor sowie dessen Schwinden durch die Plasmochinbehandlung wird erklärlich. Nicht ganz zu erklären ist jedoch der negative Blutbefund während der Anfälle im ersten unserer Fälle. Man darf sich hier vorstellen, daß die Schizonten infolge des Immunitätszustandes in so geringer Anzahl in den Kreislauf gelangten, daß sie durch die üblichen Untersuchungsverfahren nicht erfaßt werden konnten. Zu betonen ist, daß die Plasmodien in unseren Fällen stets innerhalb der roten Blutkörperchen zu finden waren; in den re. Zellen konnten wir niemals Plasmodien nachweisen. Dies scheint also gegen die Richtigkeit der obigen Theorie zu sprechen. Zu erwähnen ist ferner, daß es auch BOYD niemals gelungen ist, Parasiten in den Geweben nachzuweisen. Man muß sich nun fragen, was die plasmodienhaltigen roten Blutkörperchen daran hinderte, in den Kreislauf zu gelangen. Diese Frage muß einstweilen

ebenso unbeantwortet bleiben wie eine andere auf dem Gebiete der Hämatologie: Weshalb gelangen z. B. die kernhaltigen roten Blutkörperchen, die Myeloblasten und Myelocyten nicht stets bzw. nur unter bestimmten pathologischen Umständen in den Kreislauf?

Außer in theoretischer Hinsicht ist unseren beiden Fällen auch vom praktischen Standpunkt aus besondere Bedeutung beizumessen. In diesem Zusammenhang wollen wir auf die wichtige differentialdiagnostische Rolle der Sternalpunktion hinweisen. In letzterer Zeit häufen sich in Szeged und Umgebung die Fälle von Splenomegalie unbekannter Ätiologie; diese Fälle konnten bisher trotz sorgfältigster klinischer Untersuchungen nicht geklärt werden. In unseren beiden Fällen war die Möglichkeit der genauen Diagnosestellung nur der Sternalpunktion zu verdanken. Da die Milzpunktion kein ungefährlicher Eingriff ist, ist die Sternalpunktion als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel zum Nachweis gewisser Veränderungen des re. Systems heranzuziehen. Es ist zu hoffen, daß es mit Hilfe dieser gelingen wird, viele Fälle zu klären, in denen man sich bisher mit der nichtssagenden Diagnose „Splenomegalie“ begnügte.

Literatur: W. KIKUTH u. MUDROW, Klin. Wschr. 1937, 1690. — H. SICAULT u. A. MESSERLIN, Presse méd. 1938, Nr 77, 1419.





DOTT. LAJOS ARMENTANO

---

**Il valore della puntura sternale  
nella diagnosi differenziale delle splenomegalie**

---

*Estratto dal POLICLINICO (Sezione Pratica), Vol. XLVII (1940)*

---

ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »

N. 14 — Via Sistina — N. 14

---

1940



DOTT. LAJOS ARMENTANO

---

## **Il valore della puntura sternale nella diagnosi differenziale delle splenomegalie**

---

*Estratto dal POLICLINICO (Sezione Pratica), Vol. XLVII (1940)*

---

**R O M A**

**AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »**

**N. 14 — Via Sistina — N. 14**

---

**1940**

—  
**PROPRIETÀ LETTERARIA**  
—

—  
**Roma, 1940 - Stab. Tip. Armani di M. Courier**



CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SZEGED  
(UNGHERIA)

Direttore: Prof. ISTVÁN RUSZNYÁK.

### **Il valore della puntura sternale nella diagnosi differenziale delle splenomegalie**

Dott. LAJOS ARMENTANO, lib. doc. e dott. ALADÁR BENTSÁTH.

Nella riproduzione del plasmodio malarico finora si sono distinti tre cicli: la schizogonia, la gametogonia e la sporogonia. I primi due di questi si compiono nel sangue, il terzo nella zanzara, sicchè in fin dei conti, la malaria è da considerarsi una malattia che si svolge nei globuli rossi. Nelle letterature italiana e francese degli ultimi anni si sono avute abbastanza spesso delle pubblicazioni che, oltre alla malattia del sangue, ammettono una possibile riproduzione del plasmodio in un altro sistema e precisamente nel sistema reticolo-endoteliale, ossia: i parassiti malarici avrebbero la facoltà di riprodursi anche nelle cellule reticoloendoteliali. In tal caso si parla di malaria reticoloendoteliale e le forme che si presentano nel sistema si chiamano istiozoari. Secondo tale teoria dunque si tratta di un ciclo doppio: uno svolgentesi nel sangue, l'altro nel sistema reticoloendoteliale. I due cicli possono essere l'uno antecedente all'altro e viceversa o possono anche essere contemporanei. Missiroli dimostrò che dopo l'inoculazione con la saliva della zanzara, i parassiti del plasmodium relictum si propagano attraverso le vie linfatiche e, penetrati nel organismo, si dividono in otto parti. Secondo quest'A. le forme chiamate sporozoi in verità sarebbero sporo-

cisti e i veri sporozoiti si produrrebbero nel sistema reticoloendoteliale. Raffaele, a proposito del *plasmodium elongatum* e *relictum*, dimostrò che nelle cellule reticoloendoteliali compaiono le forme senza pigmento, mentre nel sangue sono presenti le forme pigmentate. Quest'affermazione venne successivamente assodata per altre forme — *gallinaceum*, *cathe-merium* — della malaria. Kikuth e Mudrow son riusciti a rintracciare, già due giorni dopo l'inoculazione degli sporozoiti le forme senza pigmento nel sistema reticoloendoteliale, prima che queste forme fossero comparse nel sangue. Il più grande risultato l'ottenne pure Raffaele che riuscì a rintracciare le forme apigmentate anche negli uomini. Inoculando nei paralitici il *P. vivax* e *falciparum*, nella puntura sternale si videro comparire molto prima le forme apigmentate che i parassiti regolari del sangue.

Quali sono le osservazioni e i sintomi clinici che, oltre a quanto abbiamo detto finora, sembrano appoggiare questa teoria? È noto che nessuno riuscì a ripetere gli esperimenti dello Shaudinn, cioè gli sporozoiti non possono immediatamente penetrare nei corpuscoli rossi. Raffaele, con la somministrazione endovenosa degli sporozoiti non riuscì a provocare l'infezione. Anche Schute, con la saliva degli *anopheles* provocò solo l'emolisi. Le ricerche più recenti dimostrarono anche che i primi giorni dopo l'inoculazione il sangue non è infettivo. Gli estratti del tessuto della milza e del fegato risultarono invece già infettivi. Nei primi tre-quattro giorni dopo l'inoculazione artificiale nessuna medicina antimalarica riesce a impedire lo sviluppo della malaria, nonostante che gli schizonti siano sensibilissimi a questi preparati. Queste osservazioni, secondo Sicault e Messerlin sembrano affermare che gli sporozoiti non penetrano immediatamente nei corpuscoli rossi. — come si è creduto finora —, ma subiscono una certa trasformazione per acclimatarsi all'organismo dei mammiferi superiori. Per tale acclimatazione occorre un certo periodo di tempo che rappresenta l'incubazione. Tutto ciò si svolge nel sistema reticoloendoteliale. Sempre a questo campo apparten-

gono le indagini che dimostrarono un'aumentata eliminazione dell'azoto nei malarici, nonché il peggioramento del quadro morboso della malaria in caso dell'estirpazione della milza o dopo il blocco del sistema reticoloendoteliale.

Abbiamo ritenuto necessario premettere queste teorie recentissime per facilitare la comprensione dei casi che intendiamo riferire.

CASO I. — La malata Sz. I., di 58 anni si presentò in Clinica, la prima volta il 13 luglio 1930, dicendo che da due anni osservava un lento e graduale accrescimento del ventre di modo che negli ultimi tempi era ostacolata anche nel lavoro. Alcune settimane prima aveva cominciato ad avvertire punture alla parte sinistra del ventre. In mezz'anno era diminuita di circa 10 chili. Non aveva mai avuto accessi di febbre, nè brividi. Dei suoi 13 figli, 5 erano in vita e 8 erano morti nell'infanzia di catarro intestinale. All'esame obiettivo non si riscontrò nulla degno di nota a carico del sistema nervoso, degli organi respiratori e cardiovascolari. L'addome era prominente; tra l'arcata costale sinistra e la piega inguinale destra si palpava bene la milza, come un tumore di consistenza solida e seguente i movimenti respiratori. Il fegato invece non era palpabile. Esame del sangue: globuli rossi 4.600.000; emoglobina 80%; globuli bianchi 1.800; formula leucocitaria: polimorfonucleati neutrofili 43%, basofili 1%, linfociti 55%; monociti 3%. Nel sangue non si poté mettere in evidenza il plasmodio della malaria neppure con le ricerche ripetute e accuratissime. Le reazioni Wassermann e complementari risultarono negative. Velocità di sedimentazione mm. 25. Tutti gli altri esami di laboratorio risultarono negativi. L'ammalata fu apirettica per tutta la sua degenza in clinica. Il 19 luglio si procedette alla provocazione adrenalinica mgr. 1 di adrenalina sotto cute: le ricerche eseguite mezz'ora e un'ora dopo non riuscirono a mettere in evidenza il plasmodio.

Il 27 novembre 1939 l'ammalata si presenta la seconda volta in clinica, con gli inconvenienti di prima, affermando però che a incominciare dal 26 ottobre, ogni quattro giorni tra le ore 15 e 16 si presentano degli accessi di brividi che durano un'ora. Nel suo stato non si rivela differenza notevole. Milza della stessa grandezza di prima. Ora però, come abbiamo già detto nell'anamnesi, ogni quattro giorni si presentano regolarmente brividi, accompagnati dalla febbre a 39°, 4-39°, 6. *Però neppure con l'esame condotto durante e dopo ogni accesso per delle ore su preparati a striscio e a goccia si poté mettere in*



*evidenza il plasmodio della malaria.* Giacchè la puntura della milza pareva pericolosa per i rumori vascolari percepibili sopra la milza, procedemmo piuttosto alla puntura sternale, con cui si misero in evidenza in numero cospicuo plasmodi malarici. In proposito però vogliamo additare due fatti interessanti: l'uno è che insieme alle forme pigmentate si trovarono in gran numero anche di quelle senza pigmento messe in evidenza da Raffaele nelle cellule reticoloendoteliali in proposito dei plasmodi elongatum e relictum; e l'altro che in tutto il preparato si videro soltanto macrogameti. Con la terapia condotta con atebрина si riuscì a sopprimere gli accessi, il tumore della milza rimase però invariabile, mentre sarebbe stato importante poter chiarire se l'enorme ingrandimento della milza era dovuto alla malaria o a qualche altra malattia. Siccome secondo Sicault e Messerlin nè il chinino, nè l'atebrina hanno effetto sugli istiozoi, e non impediscono le recidive, ma solo la plasmochina che a sua volta però non è abbastanza efficace contro gli schizonti, dietro proposta degli AA. all'ammalata vennero somministrati due volte la settimana 2 centigrammi di plasmochina. L'effetto di tale terapia fu sorprendente: la splenomegalia di proporzione enorme che ostacolava la malata anche in un minimo lavoro, retrocedette fino il 7 febbraio 1940 a metà e fino il 31 marzo a un terzo non dando più all'ammalata alcuna molestia.

Caso II. — Contadino di 30 anni che si presenta in Clinica con dolori localizzati all'epigastrio e alla regione dell'arcata costale destra. Tali dolori ogni tanto si accentuano molto prendendo una forma convulsiva e retrocedono soltanto alla somministrazione di morfina. Il malato non ha mai avuto febbre. All'esame del sistema nervoso, degli organi respiratori, del cuore e vasi sanguigni non si riscontra nulla degno di nota. Il fegato si palpa due dita sotto l'arcata costale destra ed è sensibile alla palpazione. Pure la milza oltrepassa di due dita l'arcata costale sinistra e alla palpazione risulta compatta, dura e indolore. Esami di laboratorio: numero dei globuli rossi 4.200.000, emoglobina 70 %, globuli bianchi 6.000. Formola leucocitaria: cellule immature 2 %, polimorfonucleati neutrofili 56 %, eosinofili 2 %, basofili 1 %, linfociti 28 %, monociti 10 %. Sierobilirubina 0,8 mgr. %. Velocità di sedimentazione 8 mm. Le reazioni di Wassermann e complementari risultano negative. Nell'urina l'urobilinogeno è aumentato. Colecistografia: la colecisti è impregnata intensamente, calcoli non sono visibili. Gli altri esami di laboratorio risultano negativi.

In base agli esami si pensò a « dyskinesis cholecystae » e per il momento anche la tera-

pia fu conforme. Non si trovava ancora la spiegazione chiara della splenomegalia e della monocitosi a 10 %. I ripetuti esami del sangue furono inutili: il plasmodio malarico non vi si rintracciò. Anche le provocazioni — adrenalina, doccia sulla regione della milza — rimasero senza effetto.

Eravamo già rassegnati che la causa dell'ingrossamento della milza non si potesse delucidare, quando — ripensando al caso precedente — procedemmo alla puntura sternale, tanto più che l'ammalato diveniva sempre più anemico. Con nostra sorpresa, si misero in evidenza i plasmodi della malaria vivax e anche qui, accanto alle forme pigmentate si riscontrarono alcune apigmentate. Allora si iniziò anche in questo malato la terapia a base di atebрина-plasmochina, in seguito a cui cessò la febbre. Passate alcune settimane, la milza tornò sotto l'arcata costale; retrocedette anche l'ingrossamento del fegato; l'anemia migliorò e il peso del malato crebbe di sette chili. In nessuno dei due casi la rinnovata puntura sternale poté mettere in evidenza plasmodi.

La teoria della malaria reticoloendoteliale esposta nell'introduzione spiega tutto: rende chiaro il fatto che la ricerca dei plasmodi nel sangue risultò negativa e come fu invece possibile ciò ricorrendo alla puntura sternale; si spiega pure la splenomegalia e la retrocessione di questa alla somministrazione della plasmochina. Non si comprende invece il reperto di sangue negativo durante gli accessi, è però possibile che a causa dello stato immunitario gli schizonti abbiano potuto giungere nel sangue in un numero così esiguo da riuscire inaccessibili ai metodi di investigazione. È innegabile pure che nei casi da noi osservati i plasmodi malarici erano sempre inclusi in corpuscoli rossi; nelle cellule reticoloendoteliali non riuscimmo a rintracciare i plasmodi e ciò parla contro la teoria suesposta. È da notare però che Boyd non riuscì a dimostrare un parassitismo dei tessuti. Questo fatto solleva la questione: perchè non sono giunti questi corpuscoli rossi nel sangue corrente. Ciò si ignora, come pure è ignoto quali siano i fattori che impediscono ai globuli rossi nu-

cleati, ai mieloblasti e mielociti di venire in circolazione. Il nostro caso, oltre all'interesse teorico, ha valore anche dal punto di vista della diagnosi differenziale e con tale considerazione intendiamo additare l'importanza della puntura sternale. Secondo l'esperienza della nostra clinica, negli ultimi tempi a Szeged e dintorni le splenomegalie di etiologia ignota sono aumentate notevolmente e non si riuscì a chiarirle neppure con le ricerche più accurate. Ora possiamo presentare due casi in cui si riuscì a far la precisa diagnosi mediante la puntura sternale. Giacchè la punturasplenica in genere non è un procedimento indifferente, in certe alterazioni del sistema reticoloendoteliale la puntura sternale è un espediente diagnostico importante con cui vengono delucidati molti casi nei quali il medico finora si è limitato a fare la diagnosi generica: « splenomegalia ».

#### RIASSUNTO.

Secondo una nuova teoria della malaria c'è la possibilità della riproduzione del plasmodio nel sistema reticuloendoteliale. In tal caso si parla di malaria reticuloendoteliale e le forme si chiamano istiozoari. Gli autori riferiscono due casi con enorme splenomegalia. Nel sangue non si poté mettere in evidenza il plasmodio della malaria neppure colla provocazione adrenalinica, invece colla puntura sternale si misero in evidenza in numero cospicuo plasmodi malarici. Fra loro si trovarono in gran numero anche di quelle senza pigmento. In tutti due i casi i malati sono guariti colla terapia di atebrina-plasmochina. La milza tornò sotto l'arcata costale, l'anemia migliorò, ecc. Gli autori sottolineano l'importanza della puntura sternale in casi di splenomegalia.

#### BIBLIOGRAFIA.

1. G. SICAULT et A. MESSERLIN. La Presse Médicale, n. 77, 1419, 1938.
2. W. KIKUTH und MUDROW. Klin. Wschr., 16. 1690.





# "IL POLICLINICO,"

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

fondato nel 1893 da Guido Baccelli e Francesco Durante  
diretto dai proff. CESARE FRUGONI e ROBERTO ALESSANDRI

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori Italiani e stranieri

Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte;

**Medica - Chirurgica - Pratica**

## IL POLICLINICO

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività

italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene.

## LA SEZIONE PRATICA

che per sè stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive, e tiene i lettori al corrente di tutto

il movimento delle discipline mediche in Italia e all'estero. Pubblica accurate riviste in ogni ramo delle discipline suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono redatte da studiosi specializzati.

Non trascura di tenere informati i lettori sulle scoperte ed applicazioni nuove, sui rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, sui nuovi strumenti, ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formule.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici.

Contiene accurate recensioni dei libri editi recentemente in Italia e fuori.

Fa posto alla legislazione e alla politica sanitaria e alle disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, nonchè ad una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Prospetta i problemi d'interesse corporativistico e professionale e tutela efficacemente la classe medica.

Reca tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Cronaca varia, dell'Italia e dell'Estero.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgono al « Policlinico » per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli vengono richieste.

**LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO** per gl'importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

### PREZZI DI ABBONAMENTO ANNUO

	Italia	Estero
<b>Singoli:</b>		
1) Alla sola sezione pratica (settimanale) L. 80	—	L. 125
1-a) Alla sola sezione medica (mensile) . . .	60	70
1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile) .	60	70
<b>Cumulativi:</b>		
2) Alle due sezioni (pratica e medica) . . .	125	180
3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica) . .	125	180
4) Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgica) . . . . .	165	220
Un numero della sezione medica o chirurgica L. 6, della pratica L. 4		

Il Policlinico si pubblica sei volte il mese.

La Sezione medica e la Sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48-64 pagine ed oltre, che in fine d'anno formano due distinti volumi.

La Sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32-36 40 pagine, oltre la copertina.

— Gli abbonamenti hanno unica decorrenza dal 1° di gennaio di ogni anno —

L'abbonamento non disdetto prima del 1° Dicembre, si intende confermato per l'anno successivo

Indirizzare Vaglia postale, Chèques e Vaglia Bancari all'editore del "Policlinico", LUIGI POZZI

Uffici di Redazione e Amministrazione: Via Sistina, 14 — Roma (Telefono 42-309)



# Különlenyomat az Orvosi Hetilap 1940. évi aug. 3-i 31-ik számából.

---

A Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár.)

## A sternalpunctio jelentősége az ólom- mérgezés elkülönítő kórisméjében.

Irta: *Bentsáth Aladár dr.*, egyet. tanársegéd és  
*Varga Sándor dr.*, egyet. gyakornok.

Az utóbbi időben mind több azoknak az irodalmi közléseknek a száma, amelyek a sternalpunctio, illetve a csontvelő vizsgálatának jelentőségét tüntetik fel egyes megbetegedésekben. Jól körülhatároltak azok a megfigyelések, melyek anaemia perniciosa, hypochrom anaemia, agranulocytosis, multiplex myeloma, Graucher-kór és leukaemiára vonatkoznak. A közelmúltban két splenomegalia esetében sikerült a sternalpunctatumban malaria quartana és malaria vivax plasmodiumokat kimutatnunk, a keringő vérben ezzel szemben ugyanakkor plasmodiumokat nem lehetett találni.

Annak ellenére, hogy az *Arinkin* által bevezetett és mai formában alkalmazott sternalpunctio technikája igen egyszerű, veszélytelen és gyorsan kivihető, mégsem terjedt el az orvosi köztudatban úgy mintsem az kívánatos lenne. Valóban nagy gyakorlatot és szakértelmet kíván a sternalpunctio, de nem is annyira a technikája, mint inkább a festett csontvelő készítmény alapos görcsövi vizsgálata, felismerése és kellő értékelése.

A következőkben ismertetjük egy 26 éves leány kórtörténetét, amelyből kiderül, hogy a kronikus ólommérgezés kórjelzést a sternalpunctio szolgáltatta.

L. M. 26 éves leány 1940. január 8-án kereste fel a klinikát azzal a panasszal, hogy pár hét óta szűró jellegű deréktáji fájdalmai vannak, az utóbbi időben szemhéjjai

megduzzadtak, feje fáj étvágytalan, gyomortájéki tompa fáj-dalmakat érez. Fizikális vizsgálattal az idegrendszer, légző-szervek részéről kóros eltérés nem volt található. A szív-tompulat balra egy ujjal haladta meg a medioclavicularis vonalat. Szívcsúcs felett halk systoles zöreje hallható, az aorta II. hangja ékeltebb, mint a pulmonalis II. A pulsus közép nagy, telt, kissé feszes, rhythmusos, regularis. Ép fogazat, foetor ex ore, pyorrhoea alveolaris. Máj, lép nem tapintható, a has diffuse mindenütt nyomásérzékeny. Nem obstitál, széklete jól formált és festenyzett. A vizeletben fehérje: vizes tejszerű zavarosodás sulfosalicylsavra. Geny, cukor negatív, urobilinogen kissé felszaporodott. Görcsö alatt 15—20 vörösvértest, pár fehérvértest, egy-egy szemcsés és hyalin henger. Vérnyomás: 165/120 Hgmm. Maradék N: 58 mg. ‰. Vércchlor: 272 mg. ‰ Wassermann- és pót-reactiók negatívak. Vörösvértest: 3.200.000. hgb: 50%, fehérvérsejt: 12.500. qual. vérkép: Fi: 0. pa: 9‰, se: 59‰, eo: Ø, ly: 26‰, mo: 6‰. Szemfenéki lelet: feltűnően szűk verőerek.

A phisikális és laboratoriumi vizsgálat, továbbá az anamnesis alapján glomerulonephritis körjelzést állítottunk fel és ennek megfelelő kezelésben részesítettük a beteget. Feltűnő volt a nagyfokú keringési gyengeség, amely miatt naponta többször is cardiotonicumokat kellett adagolni. A keringési zavarok csakhamar megszűntek, de mind feltűnőbbé vált a beteg nagyfokú sápadtsága, amely szinte napról-napra ijesztően növekedett annak ellenére, hogy a vizelet, vérnyomás és maradék nitrogen értékek a normalisra estek vissza. A vörösvértest szám 2,500.000, majd 1,800.000-re a Hgb: 50, 40 majd 32‰-ra csökkent. A fokozódó anaemiára való tekintettel kibővítettük a laboratoriumi vizsgálatainkat. Ezek eredménye: Weber-r. a székleletben negatív, féregpeték a székleletben nem találhatók. Gyomorbél röntgen vizsgálat: mérsékelt ptosis, atonia és gastritis. A vastagbelekben végig normalis haustratio. Probareggeli: 40—70 kissé nyákos. Mellkas Rtg: tiszta tüdőmezők. Serumbilirubin 0.8 mg. ‰, fehérvérsejt: 4.800, reticulocyta: 4‰, thombocyta: 228.000. Qualitativ vérképben aniso-poikilocytosis.

Minthogy a beteg nagyfokú hypochrom anaemiáját, az eddig elvégzett vizsgálatok megnyugtató módon nem magyarázták, sternalpunctiót végeztünk annál is inkább, mert időközben a máj és lép is tapinthatóvá vált. A sternalpunctio azzal a meglepő eredménnyel járt, hogy 18‰ basophil punctióval ellátott vörösvértestet lehetett kimutatni a csontvelőből. Nagy számmal voltak található basophil punctatiós normo és megaloblastok is. A vérképet ezután újból tüzetesen megvizsgáltuk, azonban



ebben nem találtunk basophil pettyezetttséget a vörösvértetekben.

A sternalpunctio eredményei alapján ólommérgezésre gondoltunk és ezt a gyanút a kémiai vizsgálat is megerősítette, amennyiben az I. sz. Kémiai Intézet laboratóriumában elvégzett vizsgálatok a vizeletből az ólom jelenlétét kimutatták. (Kocsis dr. magántanár).

Ólommérgezésben a vér és vizelet phorphyrin tartalma erősen megnövekedik. Betegünk 2—3.000 gammát ürített, a sternalpunctio eredménye után elvégzett vizsgálatkor az első napokban naponta a vizelettel.

Nyilvánvaló volt ezek alapján, hogy chronikus ólommérgezés okozta a vese megbetegedését, anélkül, hogy más az ólommérgezésre jellegzetes tünetet okozott volna. A vese megbetegedése állott a kórkép előterében és csak később vette át a vezető szerepet a nagyfokú vészegénység. Ólomcolikája vagy idegrendszeri megbetegedése nem volt a betegnek.

Minthogy a sternalpunctio igen erős vörösvértést regeneratiót jelzett, therapiánk két irányú volt. 1. az ólom lehető gyors eltávolítása a szervezetből, 2. a vörösvértést képzés fokozása. Ismeretes, hogy az ólom rendkívül nehezen ürül ki a szervezetből, hónapokig is eltart amíg elhagyja a szöveteket. Ennek a gyógyulási folyamatnak legjobb fokmérője a vizelet phorphyrin tartalmának állandó vizsgálata. Betegünkönél kb. 6 hét alatt szállt le a vizelet porphyrinszintje a normalis értékre időnkinti nagy ingadozásokkal.

Az ólommérgezés gyógyítására a szerzők a legkülönbözőbb módszereket ajánlják, így jódkálium huzamos időn át adagolását, vagy calcium, natr. thiosulfát injiciálását stb. Az irodalom áttekintése után igen elmentmondó adatokat gyűjtöttünk össze ezeknek a módoknak hatásosságát illetőleg. Nagyon ritka azoknak a közléseknek száma, amelyek az ólommérgezéssel kapcsolatban ily nagyfokú anaemia kifejlődéséről számolnak be. Mi úgy jártunk el, hogy átlag hetenkint 20 ccm campolont adtunk i. m. jódkálium, nagy adag vas és friss élesztő egyidejű alkalmazásával. 6 heti kezelés után a vörösvértést szám 3,300.000-re a Hgb.: 55%-ra emelkedett, a parphyrin kiválasztása normalisra csökkent, icmételt sternalpunctióval már csak elvétele találtunk basophil punctatios vörösvértestet.

A vélemények igen megoszlanak a basophil pettyezett vörösvértetek körjelző szerepét illetőleg. Kétség-

telen az, hogy a basophil punctált vörösvértestek fiatal elemek és a vörös csontvelő pathológiás regenerációját jelentik. (*Naegeli, Lutoslawski, stb.*) Előfordulhat tehát más körülmények között is, nemcsak ólommérgezésben; így *Rosegger* 7 anaemia periciosában is talált basophil pettyezett vörösvértestet a csontvelőben olyankor, amikor a keringő vérben alig vagy egyáltalán nem volt található. *Carlslaw* és *Dunn* hasonló megfigyelést írtak le aplastikus anaemiában. Ezek az említett megbetegedések azonban más egyéb olyan tüneteket és laboratoriumi vizsgálati eredményeket is mutattak, amelyek ólommérgezésnél nem fordulnak elő.

Közvetlenül közlésünk előtt jelent meg *Henning* és *Keilhack* tanulmánya a *Deutsch. Med. Wsch.*-ban amelyben 10 foglalkozási ártalom következtében létrejött ólommérgezésről számolnak be. Mindegyik esetben sternalpunctiót végeztek, amely azzal az eredménnyel járt, hogy több basophil pettyezettséget találtak a sternalpunctatumban, mint a vérben, két esetben pedig mélyekben a csontvelőben 7% illetve elvéve 1—1 volt található, a keringő vérben egyáltalán nem tudtak kimutatni basophil punctatiót. Megfigyelésük szerint a vér és a csontvelő basophil pettyezett vörösvértesteinek számaránya: 1:9.

A mi észlelésünk megerősíti *Henning* és *Keilhack* vizsgálatait és a sternalpunctiónak, illetve a csontvelő vizsgálatnak az ólommérgezés diagnostikai jelentőségére utal. Meg kell azonban jegyezni, hogy emellett igen nagy bizonyító erővel bír a porphyrin egyidejű meghatározása.

**Összefoglalás:** vesegyulladásban, majd igen súlyos vérszegénységben szenvedő betegnél a sternalpunctatumban talált basophil punctatiós vörösvértestek szolgáltatnak bizonyítékot az ólommérgezésre. A vérben basophil pettyezettséget nem lehetett kimutatni.

# DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Organ der Berliner Medizinischen Gesellschaft und anderer Vereinigungen

Beirat:

H. Eymér, München / A.W. Fischer, Kiel / K. Schneider, München / R. Siebeck, Berlin

Schriftwalter:

A. Rühl / A. Pickhan / K. Klare

VERLAG: GEORG THIEME, LEIPZIG

Vervielfältigung und Verbreitung von Arbeiten aus der „D. m. W.“ sowie deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

Aus der Medizinischen Klinik (Direktor: o. ö. Prof. St. RUSZNYÁK)  
der Kgl. Ung. Franz Joseph-Universität in Szeged (Ungarn)

## Die Bedeutung der Sternalpunktion bei der Differentialdiagnose der Bleivergiftung

Von Dr. A. BENTSÁTH und Dr. S. VARGA

In neuerer Zeit mehren sich die Mitteilungen, die die Rolle der Sternalpunktion bzw. der Untersuchung des Knochenmarks zum Gegenstand haben. Die Befunde bei perniziöser Anämie, bei hypochromer Anämie, bei Agranulozytose, bei multiplem Myelom, bei Morbus Gaucher und bei Leukämie wurden mehrfach behandelt. Vor kurzem gelang es uns, in 2 Fällen von Splenomegalie im Sternalpunktat Malaria plasmodien – einmal *Quartana*, ein andermal *Plasmodium vivax* – nachzuweisen, während im Blut dieser Kranken keine Plasmodien zu finden waren.

Obwohl sich das durch ARINKIN eingeführte Verfahren der Sternalpunktion in seiner heute angewendeten Form recht einfach, ungefährlich und rasch ausführbar gestaltet, ist es noch nicht Allgemeingut der Ärzte geworden. Die Untersuchung mit Hilfe der Sternalpunktion erheischt allerdings eine gewisse Erfahrung, aber nicht so sehr der technische Teil derselben, wie vielmehr die mikroskopische Untersuchung und richtige Einschätzung der Knochenmarkspräparate.

Wir berichten hier über einen Fall, in dem die Diagnose der **chronischen Bleivergiftung mit Hilfe der Sternalpunktion** gestellt werden konnte.

Das 26 Jahre alte Mädchen wird am 8. I. 1940 der Station unserer Klinik überwiesen. Sie gibt an, seit mehreren Wochen an stechenden Schmerzen in der Kreuzbeingegend zu leiden; in letzter Zeit traten dazu noch Kopfschmerzen, Schwellung der Augenlider, Schmerzen in der Magengegend und Appetitlosigkeit auf.

Klinische Untersuchung: Atmungsorgane und Nervensystem o. B., Herzdämpfung reicht nach links 1 Querfinger breit über die Medio-klavikularlinie. Über der Herzspitze schwaches systolisches Geräusch, Aorta II akzentuiert. Der Puls ist mittelhoch, voll, etwas hart, rhythmisch. Zähne normal, Foetor ex ore, Alveolarpyorrhoe. Leber und Milz nicht tastbar, Bauch, überall druckempfindlich. Stuhl von normaler Farbe und Konsistenz, keine Obstipation. Harn: Eiweiß positiv, mit Sulfosalizylsäure wäßrig-milchartige Trübung; Eiter- und Zuckerreaktionen negativ, Urobilinogen etwas vermehrt. Im Sediment 15–20 rote Blutkörperchen, vereinzelte weiße Blutzellen, 1–2 gekörnte und hyaline Zylinder je Gesichtsfeld. Blutdruck: 165/120 Hg/mm. Reststickstoff 58 mg%; Blutchlor: 272 mg%. Wa.R. und Ergänzungsreaktionen negativ. Blutbild: Rote Blutkörperchen 3 200 000; Hgb: 50%; weiße Blz. 12 500, darunter J. = 0, St. = 9%, Se. = 59%, Eo. = 0, J. = 26%, Mo. = 6%. Augenbefund: Auffallend enge Arterien.

Auf Grund der Vorgeschichte und der obigen Befunde dachten wir zunächst an Glomerulonephritis und führten die entsprechende Behandlung ein. Der Harn zeigte bald einen normalen Befund und die Blutdruck- und Restnitrogenwerte sanken auf ein normales Niveau, die auffallende Blässe der Kranken nahm aber in erschreckender Weise zu. Die Zahl der roten Blutkörperchen sank auf 2 500 000 und 1 800 000, der Hgb-Wert auf 50, 40 und schließlich auf 32%.

Weitere Untersuchungen: Röntgendurchleuchtung, Thorax, Magen, Darm: Außer einer sehr mäßigen Verbreiterung des Herzschatzens nach links waren keine nennenswerten Veränderungen sichtbar. Stuhl: WEBERSche Reaktion negativ; keine Parasiteneier. Probefrühstück: Säurewerte 40/70, etwas vermehrte Schleimbeimengung. Serumbilirubin: 0,8 mg%; weiße Blz.: 4800, Retikulozyten: 0,4%, Thrombozyten: 228 000; Aniso-Poikilozytose.

Da die Ursache der hochgradigen hypochromen Anämie ungeklärt blieb und da inzwischen auch Leber und Milz tastbar wurden, führten wir die Sternalpunktion aus. Diese brachte das überraschende Ergebnis, daß 1,8% der roten Blutkörperchen des Knochenmarks **basophile Tüpfelung** aufwiesen; daneben fanden sich auch Normo- und Megaloblasten mit basophiler Punktation in großer Zahl. Wir wiederholten nun die Blutuntersuchung, konnten aber hier trotz sorgfältigster Nachforschung keine basophil punktierten Erythrozyten nachweisen.

Nach diesem Ergebnis lag es auf der Hand, an Bleivergiftung zu denken, und unsere Annahme fand auch durch die chemische Untersuchung des Harnes (Dozent Dr. Kocsis am I. Chemischen Universitätsinstitut) volle Bestätigung: im Harn konnte Blei nachgewiesen werden. Da bei Bleivergiftung bekanntlich der Porphyringehalt im Blut und Harn stark vermehrt ist, wurde nunmehr die Harnuntersuchung auch in dieser Richtung ergänzt. Unsere Kranke entleerte in den ersten Tagen nach der Sternalpunktion täglich 2000–3000  $\gamma$  Porphyrin.

Die Erkrankung der Niere wurde demnach in unserem Falle offenbar durch die chronische Bleivergiftung hervorgerufen,

ohne daß es zu anderen, für Bleivergiftung bezeichnenden Veränderungen gekommen wäre. Die Nierenkrankheit stand im Vordergrund des Krankheitsbildes, während die hochgradige Anämie erst später die führende Rolle übernahm. Bleikoliken oder Anzeichen von seiten des Nervensystems waren bei der Kranken niemals zu beobachten.

Unser **therapeutisches Vorgehen** hatte zwei Ziele zu befolgen: 1. möglichst rasche Ausscheidung des Bleies und 2. Steigerung der Erythrozytenbildung. Wie bekannt, kann es oft Monate dauern, bis das Blei aus den Geweben ausgeschieden wird. Als wichtigster Gradmesser dieses Heilungsvorganges kommt die Überwachung des Porphyringehaltes des Harnes in Betracht. Bei unserer Kranken erreichte der Porphyringehalt — unter starken Schwankungen — etwa in 6 Wochen normale Werte.

Zur Behandlung der Bleivergiftung wurden von den einzelnen Verfassern die verschiedensten Verfahren empfohlen. Die bekanntesten sind die (lange fortgesetzte) Jodkalibehandlung, die Verabreichung von Kalzium, Natriumthiosulfatinjektionen usw. In bezug auf die Wirksamkeit der verschiedenen Mittel bzw. auf die Bindung und Ausscheidung des Bleies bei Verwendung dieser Verfahren finden sich im Schrifttum stark widersprechende Angaben. Auffallend gering ist die Zahl der Abhandlungen, die im Zusammenhang mit der Bleivergiftung über die Entwicklung einer schweren Anämie berichten.

Wir gaben unserer Kranken durchschnittlich wöchentlich 1mal je 20 ccm Campolon intramuskulär, daneben noch Jodkali, frische Hefe und Eisen in großen Mengen. In 6 Wochen stieg die Zahl der roten Blutkörperchen auf 3 300 000, Hgb auf 55 % und die Porphyrinausscheidung sank auf den Normalwert; bei Wiederholung der Sternalpunktion fanden sich bloß vereinzelte basophil punktierte Blutkörperchen.

Über den diagnostischen Wert der basophilen Punktation gehen die Meinungen stark auseinander. Zweifellos stellen die basophil punktierten roten Blutkörperchen junge Elemente dar und sprechen für die pathologische Regeneration des roten Knochenmarks (NAEGELI, LUTOSLAWSKI u. a.). Sie können daher nicht nur bei Bleivergiftung, sondern auch unter anderen pathologischen Bedingungen auftreten. ROSEGGER fand in 7 Fällen von perniziöser Anämie basophil punktierte rote Blutkörperchen im Knochenmark, während diese im kreisenden Blut kaum oder gar nicht nachzuweisen waren. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten CARSLAW und DUNN bei aplastischer Anämie. Diese erwähnten Krankheiten gehen jedoch mit anderen Erscheinungen und Laboratoriumsbefunden einher, die bei der Bleivergiftung fehlen, sodaß der basophilen Punktation der Erythrozyten jedenfalls großer praktischer Wert im Sinne der Bleivergiftung beizumessen ist.

Kurz vor Abschluß dieser Mitteilung erschien die Abhandlung von HENNING und KEILHACK, in der diese Verfasser über 10 durch Berufschädigung verursachte Bleivergiftungen berichten. Sie führten in jedem Falle die Sternalpunktion aus und fanden im Sternalpunktat stets mehr basophil punktierte Erythrozyten als im Blut; in 2 Fällen von diesen

war die basophile Punktation sogar nur im Sternalpunktat nachzuweisen. Nach den Ergebnissen dieser Verfasser beträgt das Verhältnis zwischen basophil punktierten roten Blutkörperchen im Blut und solchen im Knochenmark 1:9.

Die Ergebnisse von HENNING und KEILHACK finden demnach durch unseren Fall eine Bestätigung. Diese Beobachtungen sprechen entschieden für die diagnostische Bedeutung der Sternalpunktion bei der Bleivergiftung. Es ist jedoch hier zu betonen, daß daneben die Beweiskraft der gesteigerten Porphyrinausscheidung nicht zu vernachlässigen ist.

**Zusammenfassung.** Die Verfasser berichten über einen Fall von Nierenentzündung mit anschließender schwerer Anämie. Während im Blut keine roten Blutkörperchen mit basophiler Punktation zu finden waren, konnten solche im Sternalpunktat in reichlicher Menge — 1,8% — nachgewiesen werden. Die Diagnose der Bleivergiftung konnte erst durch den Befund der Sternalpunktion in die richtigen Wege geleitet werden.

HENNING u. KEILHACK, D. m. W. 1940 Nr. 12.

(Anshr. des Verf.: Szeged [Ungarn], Medizinische Universitäts-Klinik)



# Különlenyomat „A Magyar Belorvosok Egyesületének

Budapesten, 1940. június hó 7. és 8.-án megtartott  
X. Nagygyűlésének tárgyalásai" című kiadványból

---

## I. Vitakérdés.

### A hiányos és egyoldalú táplálkozás.

(Referatum.)

Írta: *Rusznayák István*, Szeged.

Az ember élelmezése nemcsak tudományos kérdés, hanem gazdasági, politikai, faji és morális, sőt vallási vonatkozásai is vannak. A táplálkozást ezzel szemben szigorúan tudományos kérdésnek kell tartanunk. Mivel az élelmezés és a táplálkozás azonban egymással szorosan összefüggnek, sajnos azt látjuk, hogy a táplálkozás problémáihoz nemcsak szakértők szólnak hozzá, hanem laikusok, sarlatánok, álpróféták és olyan szakemberek is, akik bizonyos lelki okokból igyekeznek a tudományos megállapításoktól eltérő véleményüket elfogadtatni. Majd látni fogjuk, hogy a táplálkozás milyen nagymértékben determinálja az ember testi, sőt psychés állapotát is és ezért azt kell mondanunk, hogy a természettudományos megismerések között alig van még egy, ami annyira döntő módon befolyásolná az emberiség sorsát, mint azok, amelyek a helyes táplálkozásra vonatkoznak. A tárgyalandó kérdések életbevágó fontossága szükségessé teszi, hogy megállapításainkban kizárólag csak tudományos szempontok által vezettessük magunkat és más szempontokat, mint pl. gazdasági nehézségeket, ebben az összefüggésben ne vegyünk figyelembe. Az ilyen nehézségek kétségtelenül szerepet játszanak a mindennapi életben, mikor arról van szó, hogy a helyesnek talált megismerések eredményeit a gyakorlatba kell átvinni. Ez azonban nem a mi feladatunk és véleményem szerint az erre hivatott szakembereknek is megkönnyítjük a munkáját, ha tekintet nélkül a megvalósítás nehézségeire, az elérendő ideális célt állítjuk elébük, anélkül, hogy abból már előre mi magunk alkudnánk le többet vagy kevesebbet.



Erre annál inkább szükség van, mivel a tapasztalat azt mutatja, hogy amúgy is hosszú időre és sok harcra van szükség, míg a szakértők véleményüket el tudják fogadtatni — főleg a hivatalos körökkel. Sok példa van erre, de talán a legjellemzőbb annak az élelmezési bizottságnak a küzdelme, amelyik a múlt háború elején Angliában alakult a Royal Society megbízásából. E bizottság kidolgozta azokat a legfontosabb alapelveket, amelyeket a háborús szállítási nehézségek miatt figyelembe kellett volna venni. A folyton változó élelmezési miniszterek azonban a saját fejük után mentek. A hivatalos álláspont pl. az volt, hogy nem érdemes a rendelkezésre álló hajóteret nyers gyümölcs behozatalára pazarolni. Egyik miniszter felszólította a lakosságot táplálkozásának önkéntes redukciójára, mert az angol embert nem szabad élelmezési jegyekkel korlátozni. E felszólításnak a közönség oly alaposan tett eleget, hogy chronikus éhezés állapotába került. Ennek rossz hatását fokozta még a húsfogyasztás csökkenése és a cereáliák fogyasztásának következményes növekedése. Mivel pl. a szarvasmarha által fogyasztott növények energia értékének csak 20%-a válik hússá, továbbá ugyanazon földterületen több, mint 7-szer annyi kalóriát termelhetünk búza formájában, mint állattenyésztéssel, azt gondolták, hogy okosabb cereáliákat termelni és fogyasztani, mint húst. A lassanként kritikussá váló helyzet csak 1917 nyarától kezdve javult meg, amikor az új közlélelmezési miniszter *Lord Rhondda* végre megfogadta a szakértők tanácsát. Ettől kezdve a kalória fogyasztás elegendő volt, de az elszenvedett ártalmakat Anglia lakossága még 1919-ben sem heverte ki teljesen.

Ezen szomorú tapasztalatok ellenkezőjét láthatjuk Dániában, ahol 1914-től kezdve *Hindhede* diktatórikus hatalommal irányította az élelmezést oly sikerrel, hogy az összes országok között Dánia érezte meg legkevésbé a spanyol influenza pusztítását.

A mai idők sajnos, megint ugyanazokat a problémákat állítják elénk, mint a múlt háború, azonban szerencsére az emberi táplálkozásra vonatkozó ismereteink 20 év óta óriási haladást mutatnak. Hogy mást ne is említsek, pl. majdnem minden, amit a vitaminokról tudunk, ebből az időből származik.

Éppen ezért azt hiszem mindnyájan hálásak lehetünk a Belorvos Társaság Elnökségének, hogy alkalmat adott ezen nagyfotosságú és aktuális kérdések tárgyalására.

Ha a hiányos és egyoldalú táplálkozással akarunk foglalkozni, akkor természetesen abból kellene kiindulni, hogy mit tartunk helyes táplálkozásnak. Egy rövid referátumnak azonban nem lehet célja, hogy az egész táplálkozást részletesen ismertesse és ezért azt hiszem leghelyesebb, ha az óriási komplexumból csak néhány fontosabb kérdést emelek ki. Talán legcélszerűbb, ha Soós beosztásához tartjuk magunkat, aki igen helyesen, éles különbséget tesz élelmezés és táplálkozás között. Mai tudásunk szerint tápanyagaink az anyagcserében való feladatuk szerint kétfélék: vannak energia forrásul szolgáló tápanyagok és vannak úgynevezett védő tápanyagok. Ez utóbbi kifejezést nem tartom nagyon szerencsésnek, már azért sem, mert ebbe a csoportba nemcsak a bizonyos betegségeket kivédő vitaminok tartoznak, hanem különböző aminosavak, sók is, amelyek éppúgy, mint a vitaminok, csak azáltal „védenek”, hogy a szervezet normális anyagcseréjéhez és a szövetek felépítésének bonyolult folyamataihoz szükségesek. Azt is szeretném hangsúlyozni, hogy a két csoport között a határ nem egészen éles, mert pl. bizonyos fehérjék szerepelnek energia forrásként is, de ú.n. „essentiális” aminosav tartalmuk miatt a védőanyagok közé is tartoznak. A tápanyagok beosztását alapul véve, a helytelen táplálkozás következő főcsoportjait különböztethetjük meg:

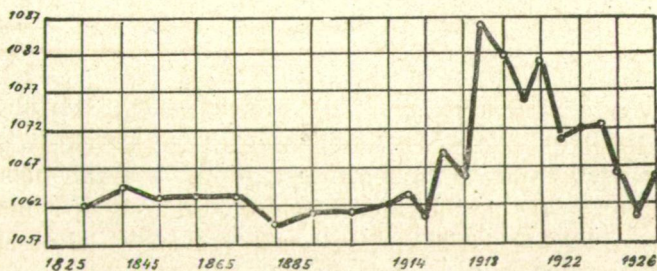
- I. Energetikailag elégtelen, vagy túlbőséges táplálkozás.
- II. Egyoldalú táplálkozás.
- III. Védőanyagokban hiányos, vagy túlzott táplálkozás.
- IV. Ezeknek kombinációi.

Mint minden séma, így ez is, csak bizonyos fokig fedi a valóságot. Tudjuk például, hogy egyoldalú szénhidrát táplálkozás relatív B<sub>1</sub> vitamin hiányhoz vezethet, ezen vitamin nagy elhasználódása következtében úgy, hogy ezen csoportok között is bizonyos összefüggések vannak. Mégis azt hiszem, hogy a séma jól tünteti fel a helytelen táplálkozásnak legfontosabb típusait.

A hiányos táplálkozás egyik legelterjedtebb és ezért gyakorlatilag legfontosabb formája az *energetikailag elégtelen táplálkozás*, a *chronikus éhezés*. Ha elgondoljuk, hogy a mult világháborúban és még utána is 4 évig 250 millió ember éhezett Európában, hogy a Népszövetség megállapításaiból kiderül, hogy 1928/29-ben, tehát a nagy prosperitás éveiben az Amerikai Egyesült Államokban legalább 20—30 millióra volt tehető azok száma, akik tápláléka nem tartalmazta a szükséges kalória mennyiséget, akkor láthatjuk, hogy az elégtelen táplálkozás kérdésének milyen nagy fontossága van. Kétségtelen, hogy az éhezésnek nemcsak rossz hatásai vannak, hiszen éhezőkúrákat therápiás célból is rendelünk és a németországi tapasztalatok megmutatták, hogy a háborús táplálkozás hatására a köszvény, bizonyos izületi betegségek és főleg a diabetes betegek száma mennyire megcsökkent.

Diabetes-halálozás			
Év	Berlin	München	Breslau
1913	409	105	100
1914	467	104	115
1915	383	101	113
1916	331	82	78
1917	264	73	72
1918	177	77	51

Nem egészen bizonyos, hogy tisztán táplálkozási okokra vezethető-e vissza a fiúgyermekek relatív számának a megsza-  
porodása, ami mint rendesen, a mult háború idején is bekö-  
vetkezett. (L. 1. ábra.)



1. ábra.

Mindézen jelenségek azonban eltörpülnek azon szörnyű pusztításokkal szemben, amiket a chronikus éhezés okoz. A szellemi és testi teljesítőképesség csökken, éppúgy a gyermekek hosszönvekedése is. A fogékonyság fertőzőbetegségekkel, főleg tuberkulózis és influenzával szemben, nő. Anaemia, éhség-oedéma, osteomalacia lépnek fel, amelyek létrejöttében azonban valószínűleg egyidejű vitamin hiány is szerepel. Egyenesen megrázó az a jelentés, amelyben *Starling*, a híres angol physiologus 1919-ben németországi tapasztalatairól beszámol és amelyben kiemeli a nélkülözések hatását az emberek lelkivilágára is. „Elvesztették törvénytiszteletüket és azt a nemzeti érzést, ami olyan jellegzetes tulajdonsága volt a németeknek”. A chronikus éhezést nem lehet megszokni és a kalória szükséglet nem csökken hosszantartó éhezés után sem. Éppen ezért a normális kalóriaszükségletnek a megállapítása az emberi physiologia egyik legfontosabb feladata. Általában a szakemberek elfogadják a Népszövetség élelmezési bizottságának megállapításait, amely szerint mérsékelt égöv alatt a pihenő közepkorú embernek napi 2400 kalóriára van szüksége. Hideg klímában több. Testi munka végzése természetesen a szükségletet növeli, amint az a mellékelt táblázatból is kitűnik.

### Energia szükséglet

*Mérsékelt klímában, testi munka nélkül napi 2400 cal.*

Könnyű munka óránként	75 cal.
Közepes munka óránként	75—150 cal.
Nehéz munka óránként	150—300 cal.
Igen-nehéz munka óránként	300 és több cal.

Röviden megemlíteném, hogy *Abderhalden* szerint 5 órai erős szellemi munka 15—20 kalóriával = 1 kockacukor, emeli a szükségletet. Annak a jellemzésére, hogy a mult háborúban milyen súlyos volt az élelmezési helyzet, tanulságos a mellékelt táblázat, amelyből kitűnik, hogy sok helyen a lakosság nem kapta meg a szükséges kalória-mennyiség felét sem.

Év	Hely	Fehérje g.	Kalória
1916	Berlin ....	36.3	1312
1917	Berlin ....	33.2	1200
1917	München ....	45.9	1709
1916	Wiesbaden ....	32.2	1398
1917	Breslau ....	31.0	1161
1917	Giessen ....	49.9	1328
1917	Dresden ....	—	1200
1917	Hamburg ....	25.2	1185

Ma egészen más a helyzet, mert pl. a német katona 120 gr. fehérjét, 80—100 gr. zsírt és 500—600 gr. szénhidrátot kap naponta, összesen 3400 kalória értékben. Angliában, különösen 1917-ben nagyon súlyos volt a helyzet és bár 1918-ra már a fejadag naponta 3360 kalóriára emelkedett, a táplálkozás vitaminszegénysége miatt nem volt megfelelő és ennek tulajdonítják az angliai influenzajárvány nagy pusztításait.

*Egyoldalúnak* akkor nevezhetjük a táplálkozást, ha a három főtápanyag: a fehérje, a zsír és a szénhidrátok közül egyik, vagy másik túlságos nagy, vagy túlságos kicsiny mértékben fordul elő az étrendben. Amíg a tudomány *Rubner* isodynamia törvénye alapján állott, nem igen lehetett ez ellen kifogást emelni. Hiszen energetikailag mindegy, hogy a szükséges kalóriák milyen tápanyagból származnak. Már korán kiderült azonban, hogy az isodynamia törvénye csak igen nagy megszorításokkal érvényes. A fehérjék pl., mint kalória forrás nem nagyon ideálisak, nagy specifikus dinamikus hatásuk következtében, viszont feltétlenül szükségesek nitrogen tartalmuk miatt, amit a másik két tápanyag persze nem pótolhat. Így fejlődött ki az ú.n. fehérje minimum fogalma, aminek nagyságáról még most is vitatkoznak. Épp ily fontos az a megismerés is, hogy a különböző fehérjeféleségek nem egyértékűek, mert a szervezetnek bizonyos ú.n. essentiális aminosavakat tartalmazó fehérjékre feltétlenül szüksége van. Ezek a fehérjék pedig a különböző élelmiszerekben különböző mennyiség-

ben fordulnak elő. A mellékelt táblázat mutatja a különböző élelmiszerek fehérjeinek biológiai értékét.

Fehérjék biológiai értéke									
Tej	....	....	....	....	....	....	....	....	100
Hús — hal — tojás	....	....	....	....	....	....	....	....	95
Burgonya — szójabab	....	....	....	....	....	....	....	....	75
Búza — rozs — árpa	....	....	....	....	....	....	....	....	50
Hüvelyesek	....	....	....	....	....	....	....	....	25

E táblázatból kitűnik, hogy biológiailag a legértékesebbek az állati fehérjék, a növények közül legfeljebb a „burgonya”- és a „szójabab-fehérje”. Ebből viszont az következik, hogy fehérjeszükségletünk fedezésére, — ami mai felfogásunk szerint középkorú embernél legalább 1 gr. testsúly kilogrammonként — legalább részben állati fehérjét (tej, hús, tojás) használjunk, melynek pótlására legfeljebb burgonya és szója alkalmas.

Közismert dolog, hogy a helyes táplálkozás problémái között sehol sem dűlnak olyan heves viták, mint a húsevés kérdése körül. A gondolkodó orvos számára már maga az a körülmény, hogy a viták hangja sokszor milyen szenvedélyes, mutatja, hogy legtöbbször nem természettudományos megfigyelésekről, hanem sectariánusok szóharcairól van szó. A kérdés ugyanis — eltekintve bizonyos tisztelefreméltó keleti vallásos szempontoktól — az, hogy a húsevés ártalmas-e, vagy sem. Ezt a kérdést természetesen nem lehet megoldani elvont okoskodásokkal és különböző elképzelésekkel való fenyegetésekkel. Az észleletek e téren oly bőségesek, hogy a kérdésre ma már határozott feleletet adhatunk. Egészen biztos, hogy vannak emberek, akiknek a hús ártalmas, hiszen vannak betegségek — vesebajok, anyagcsere zavarak stb. — ahol a húsfogyasztást kénytelenek vagyunk megtiltani. Épp ily biztos azonban az is, hogy egészséges ember számára a mérsékelt húsfogyasztás nem ártalmas, sőt, amint említettem, a hús magas biológiai értékű fehérje tartalma miatt igen jó nitrogénforrás. Természe-

tes, hogy az egészséges ember nitrogentolerantiájának is van határa, de úgy látszik, ez nagyon magasan lehet. Egészen meglepő, hogy némely eszkimók, bizonyos szibériai és afrikai nomád népek egész életük alatt naponta milyen óriási húsmennyiségeket — 300—500 gr.-ot is — fogyasztanak, a legcsekélyebb ártalom jele nélkül. Az az igyekezet, hogy a civilizált népek arteriosclerosisát a húsfogyasztás rovására írjuk, egészen indokolatlan és valószínűleg *Baráthnak* van igaza, aki klímahatások mellett különösen az ú.n. civilizált élet fokozott izgalmaira hívja fel a figyelmet, mint kiváltó tényezőre. Valószínűleg, mint mindenben a túlzás, a húsfogyasztás terén is bizonyos ártalmakkal járhat. Meggondolandó pl., hogy az a körülmény, hogy egész Európában a húsfogyasztás állandóan nő, úgy, hogy kb. 50 év alatt majdnem megduplázódott a fejadag (*Wendt*), nem tenne-e indokolttá bizonyos korlátozást célzó propagandát. Azt azonban határozottan mondhatjuk, hogy napi 80—100—120 gr. fehérje, amelynek legalább  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ -e állati eredetű, nem ártalmas, hanem igen megfelelő táplálék. Ez természetesen nem zárja ki, hogy tiszta növényi táplálkozás mellett is teljesen megfelelő táplálékot kapjon a szervezet, mint azt annyi vegetáriánus példája mutatja. Mindenesetre érdekes *Soós* azon megfigyelése, hogy a gyermek, aki sokkal inkább él az ősztönei szerint, mint a felnőtt, nem szokott vegetáriánus lenni, hacsak a felnőttek nem kényszerítik rá. Nem hiszem azonban, hogy *Lin-Yutangnak*, a kiváló kínai írónak igaza volna, mikor azt állítja, hogy az emberiség minden baja, különösen pedig a háború, megszűnne, ha abbahagyná a húsevést. A tapasztalat azt mutatja, hogy a vegetáriánusok között is vannak harciasak.

Röviden megemlíteném, hogy véleményem szerint a túlzott zsírfogyasztás károsabb lehet, mint a húsélvezet. *Raab* hívta fel először a figyelmet arra, hogy az állati zsír nagy koleszterin és D vitamin tartalma tényleg szerepet játszhat az arteriosclerosis keletkezésében, a túlzott zsírfogyasztás hízlaló hatása pedig szintén káros. Természetesen az elhízás nemcsak táplálkozási, hanem konstitúciós és anyagcsere kérdés is, mégis a nagyon bő zsírfogyasztás rendesen hízlal és hogy a kövér emberek morbiditás és mortalitás szempontjából nem jól állanak, azt a mellékelt tábla mutatja igen érzékeltetően. (*Wendt*.)



### Táplálék egyéneknek

I. Megbetegedés (normális = 100)			II. Halálozás (normális = 100)		
Légcsőhurut	.....	956	Májbetegség	.....	440
Vesekő	.....	654	Agyvérzés	.....	160
Epekő	.....	400	Vesebaj	.....	153
Köszvény	.....	312	Szívbj	.....	144
Asthma	.....	291			

Energetikai szempontból a szénhidrátok bőséges fogyasztása nem kifogásolható, mégis a tapasztalat azt mutatja, hogy a sok szénhidrát, főleg a sok cukor, káros. Már említettem, hogy a háborús Németországban a táplálkozás megszorítása együtt járt a cukorbetegségek számának csökkenésével. Az Egyesült Államokban viszont, ahol a cukorfogyasztás egyes statisztikák szerint naponta fejenként 127 gr.-ot is elér, *Joslin* szerint minden 4-ik ember diabetes jelölt. Egy másik káros hatása a sok szénhidrát-fogyasztásnak a B<sub>1</sub> vitamin már említett fokozott elhasználódása. Ez annál fontosabb tény, mert *Beznák* adataiból tudjuk, hogy éppen hazánkban a B<sub>1</sub> fogyasztása mélyen alatta van a szükségletnek. Az irodalomban le van írva egy eset, ahol tisztán a sok cukorfogyasztás következtében tipikus beri-beri keletkezett, és valószínűleg a fogak romlása hasonló okokra vezethető vissza oly egyénekben, akik sok cukrot fogyasztanak.

A nyerskoszt, amelyik mostanában annyira divatban van, szintén egyoldalú táplálkozás. Nagy előnye bőséges vitamin tartalma és teljesen egyetértek *Borossal*, hogy sok esetben egészen meglepő terápiás sikereket lehet vele elérni. Azonban kétségtelenül igaza van *Glatz*nek is, aki szerint nincsen komoly szakember, aki arra gondolna, hogy a nyerskosztot az egész nép állandó étrendjéül ajánlja. A nyerskosztot terápiás célból rendeljük betegeknek egy bizonyos ideig, vagy egészségesebbeknek időnként, de ne felejtjük el, hogy a nyerskosztot nem mindenki tűri és, hogy ártani is lehet vele.

Az ember egész szervezete, különösen pedig az emésztő

rendszere azt mutatják, hogy vegyes táplálkozásra van teremtvé. Ezért azt kell természetesnek tartanunk, hogy tápláléka vegyes legyen. A bámulatos tulajdonképpen az, hogy ennek dacára milyen szélsőséges táplálkozásokhoz is tud alkalmazkodni. A majdnem tisztán húsevő eszkimóval szemben áll a tisztán növényevő maláji. A faji különbségek mellett persze egyéni különbségek is vannak, de úgy látszik, az ember alkalmazkodóképessége igen nagy. Komoly károsodást csak olyan táplálkozás okozhat, amelyik ezt az alkalmazkodóképességet túllépi. Ezért kell minden irányú túlzásoktól tartózkodnunk.

Az emberi táplálkozásra vonatkozó tudásunkban az utolsó idők legnagyobb haladása a *védőtápanyagok*, illetve a *vitaminok* felfedezése volt. Az első tények igen érdekesek, de relative egyszerűek voltak. Kiderült néhány betegségről, amelyek oka addig ismeretlen volt, vagy amelyekről sokáig azt hitték, mint pl. a beri-beri és scorbut esetében, hogy fertőző betegségek, hogy a táplálkozás zavarai okozzák. És pedig nem oly módon, hogy a táplálékban volna valamilyen káros alkatrész, hanem épp ellenkezőleg, a táplálékból hiányzik valami, ami az egészséghez szükséges. Mindenki ismeri, hogy hogyan alakult ki az ú. n. hiánybetegségek tana, a 4 fővitamin és a hozzájuk tartozó 4 főavitaminosis megismerése. A kutatás azonban nem állott meg ennél a pontnál, hanem a vegyi, élettani és klinikai vizsgálatok az ismeretek olyan tömegét tárták fel, hogy a vitaminokra vonatkozó alig néhány éves irodalom, ma már úgyszólván áttekinthetetlen.

A sok részlet mellett a kutatás eredménye két nagy meglepést hozott. Az egyik a vitaminok nagy és még egyre növekedő száma, a másik pedig az a tapasztalat, hogy vitaminokkal kedvező terápiás hatásokat lehet elérni, nemcsak a typosos avitaminosisok eseteiben, hanem más kóros állapotokban is.

Eleinte csak 4 vitamin volt: A, B, C és D, ma pedig számuk már akkora, hogy lassanként elfogynak az abc betűi, annak dacára, hogy már az egyes betűvel jelzettek is több hasonló vitamint tartalmazó csoportra oszlanak, így ma már kb. 7-féle B, 4-féle D vitamin ismeretes és ki tudja, hogy a fejlődés még hová vezet? Közben a kémiai kutatás megállapí-

totta, hogy a vitaminok olyan jól definiált, az anyagcséréhez szükséges vegyületek, amelyeket a szervezet általában véve maga nem tud előállítani és ezért arra szorul, hogy készen kapja őket táplálékában. De ugyanezt tudjuk a többi védőtápanyagokról, az essenciális amino és zsírsavakról is, sőt a sókról is. Joggal kérdezhetjük, hogy miben különbözik e szempontból az ascorbinsav pl. a cystintől, vagy a tryptophantól. Addig, amíg a vitaminok kémiai összetétele ismeretlen volt, szükség volt valamilyen megjelölésre, de ma, mikor tudjuk, hogy pl. a B<sub>1</sub> és B<sub>2</sub> vitaminok teljesen más vegyületek, azt hiszem a betűkkel való megjelölés inkább zavart okoz. A fejlődés abba az irányba halad, hogy a vitaminokat inkább kémiai nevükön, vagy ha ez túl komplikált, megfelelő speciális elnevezéssel nevezzük meg. Így A vitamin helyett Axerophthol-t, B<sub>1</sub> helyett Aneurint, B<sub>2</sub> helyett Lactoflavint ajánlanak. C helyett szívesebben mondunk ascorbinsavat, D helyett Calciferolt, stb. Talán nincs már messze az idő, mikor maga a vitamin kifejezés is eltűnik a közhasználatból. Lehetséges és valószínű is, hogy a védőtápanyagok között vannak olyanok, amelyek hatás mechanizmus szempontjából hasonlítanak egymásra, sőt pl. egyes hormonok hatására is és már is mutatkozott egy igyekezet ezeket valami névvel megjelölni, gondoljunk csak az újabban ajánlott „energin” kifejezésre.

Gyakorlati szempontból ennél sokkal fontosabbak azok a tapasztalatok, melyek a vitaminok gyógyító hatására vonatkoznak. Hamarosan kiderült ugyanis, hogy a vitaminoknak nemcsak specifikus, hanem ú. n. pseudo-specifikus hatásuk is van. Ami a specifikus hatást illeti, arról is sok új dolgot tudtunk meg. A C vitamin specifikus hatása pl. a scorbut kivédése, de *Szent-Györgynek* kétségtelenül igaza van, ha azt mondja, hogy a scorbut a C vitaminhiánynak csak legnagyobb, praemortális foka. Kisebb vitaminhiány is okoz elváltozásokat, amelyeket azonban nehezebb kimutatni, mint a nagy avitaminosisok tüneteit. A C vitamin hiánynál pl. állatkísérletben igen korán kimutatható az odontoblastok degenerációja, de az orvos számára nagyon fontos volna oly eljárások kidolgozása, amelyek segítségével a betegágnál is megtudná állapítani a kis fokú vitaminhiányokat is, az ú. n. hypovitaminosisokat. A vízben oldható vitaminok és főleg a C vitamin esetében ilyen eljárás-

sok már ismereteseek. A vér, a liquor és a vizelet vitamin tartalmának a megállapítása és különösen az ú. n. telítési módszerrel elég jó betekintést nyerhetünk a szervezet vitamintelíttségére vonatkozóan. Az a számos vizsgálat, amelyet ezen vizsgálóeljárásokkal végeztek, igen érdekes eredményeket szolgáltatott. Kiderült ugyanis, hogy hypovitaminosisok sokkal gyakoribbak, mint azt eredetileg gondolni lehetett. A klinikai vitaminkutatások nagy része olyan kórformák felderítésével foglalkozik, amelyekben ilyen hypovitaminosisok játszanak szerepet.

Kitűnt, hogy kétféle módon jöhet létre hypovitaminosis, ú. m. primär és secundär módon. A primär hypovitaminosis akkor jön létre, ha a szervezet nem kap elég vitamint, de ez a hiány nem olyan nagy, hogy typusos avitaminosis fejlődhessék ki. Ez történik, ha valaki helytelenül táplálkozik, de az orvos is oka lehet a hypovitaminosisnak, mert sok therápiás dietánk, mint pl. ulcus kúrák, hosszantartó tejdiéták, vesebajos, cukor-bajos stb. étrendek rendesen nagyon vitaminszegények. De hypovitaminosis jön létre akkor is, ha gyomorbélbajok folytán a resorptió rossz, vagy a vitaminok a bélben elbomlanak, mint azt Stepp a C vitaminra kimutatta bizonyos colitörzsek hatása alatt. Ezzel szemben secundär hypovitaminosis akkor jön létre, ha a szervezet ugyan megkapja a normális viszonyokhoz képest elegendő mennyiséget, azonban bizonyos okok miatt a vitamin szükséglet a normálisnál nagyobb. Ezt látjuk graviditásban, szoptatásnál, egyoldalú táplálkozásnál és különösen lázas fertőző betegségekben. A secundär hypovitaminosisok létezéséből azt a nagyon fontos következtetést vonhatjuk le, hogy az egyén vitamin szükséglete nem állandó, hanem időnként nagyon erősen megnőhet, máskor esetleg talán meg is csökkenhet. A tapasztalat megmutatta, hogy az egészségre, a szervezet ellenállóképességére a hypovitaminosisok káros hatással vannak és milyen fontos a kellő vitaminbevitelről gondoskodni.

Amint említettem, a vitaminok therápiás hatásaiban pseudospecifikus hatásokat is észlelünk. Sokáig azt hitték, hogy van antiinfektiosus, növekedés, antianaemiás stb. vitamin, ma azonban már tudjuk, hogy ezek a hatások úgyszólván az ösz-

szes vitaminok közös tulajdonságai. A vitaminhiány ugyanis azáltal, hogy a reá jellemző anyagcserezavart okozza, az egész szervezet egészségét, ellenállóképességét ássa alá. Ez a megismerés természetesen hatalmasan kiterjesztette a vitaminok terápiás alkalmazásának a körét. Volt idő, amikor azt hittük, hogy pl. a C vitamin csak arra való, hogy a scorbutot gyógyítsa és nagyon meglepő, hogy pl. *R. Abderhalden* egy éppen megjelent cikkében még ma is ezen az állásponton áll. Ma napság már a megfigyelések ezrei állanak rendelkezésre nemcsak arravonatkozóan, hogy pl. nem scorbutos megbetegedésnél is lehet C hypovitaminosis, hanem arra nézve is, hogy C vitamin terápiával milyen sokféle betegségnél lehet terápiás eredményeket elérni. Mikor azonban vitamin terápiával valamilyen infekciós betegségnél, pl. pneumóniánál, vagy diphtériánál eredményt érünk el, akkor egészen másféle folyamatról van szó, mint pl. a chemotherápiánál. A C vitamin nem öli meg a pneumococcut, hanem a hypovitaminosis állapotában levő szervezet ellenállóképességét fokozza, addig a maximumig, amennyire egy vitaminnal telített szervezet képes.

A mondottakat igen jól demonstrálja egy észlelet, amelyet a szegedi Belklinikán tettünk. Alkalmunk volt rövid egymásutánban két paroxysmális hämoglobinuriás beteget megfigyelni, akiknek állapota egymással majdnem azonos volt. Az egyik beteget C vitamin terápiával meg lehetett gyógyítani, a másikat nem. Keresve ezen feltűnő jelenség okát, kiderült, hogy az a beteg, akinél az ascorbinsav használt, C-hypovitaminosisban szenvedett, a másikat nem. A C vitamin természetesen nem specifikus gyógyszere a hämoglobinuriának és annál a betegnél, akiben ascorbinsavhiány nem volt, nem is okozhatott változást. A másikon azonban megszüntette a hypovitaminosist és ezzel úgy látszik annyira javította a szervezet védekezőképességét, hogy a betegség megszűnt.

Mindezeket a részleteket azért említettem, hogy hangsúlyozzam, hogy milyen fontos a szervezetet vitamin telítettség állapotában tartani. Ezzel pedig a vitamin problémák gyakorlatilag egyik legfontosabb kérdését érintettem, a vitamin szükséglet kérdését. Még messze vagyunk attól, hogy mindegyik vitaminra csak körülbelül is megmondjuk, hogy mennyi volna

az optimális napi mennyiség és különösen a vízben oldható vitaminokra nézve, amelyek könnyen kiürülnek, az egyes szerzők véleménye között még igen nagy különbségek vannak. *Szent-Györgyi* hívta fel először a figyelmet arra, hogy ez a kérdés tulajdonképpen azonos azzal a kérdéssel, hogy mit nevezünk egészségnak; ugyanis az lesz az optimális napi vitaminmennyiség, ami a maximális egészséget biztosítja és amit hiába fokoznánk, mert ennél többet nem lehet úgy sem elérni. Mivel a legtöbb adat a C vitamínszükségletre vonatkozóan ismeretes, leghelyesebb lesz talán ezt a kérdést a C vitamin szükséglet szempontjából megvilágítani.

Állatkísérletből tudjuk, hogy egy kb. 300 g. súlyú tengeri malac napi  $1\frac{1}{2}$ —2 mg. ascorbinsav fogyasztás mellett nem kap scorbutot. Az ilyen állat szövetei azonban úgyszólván alig tartalmaznak C-vitamint és ahhoz, hogy a szövetekben maximális legyen az ascorbinsav tartalom, napi 20 mg.-ra van szükség. Igaz, hogy az állat nem kap scorbutot és látszólag egészséges  $1\frac{1}{2}$  mg. mellett is, ami persze nem zár ki egy bizonyos fokú hypovitaminosist, azonban bizonyos, hogy ez a látszólagos egészség is csak addig tart, amíg az állat hygienikus körülmények között él ketrecében, minden nagyobb megterheléstől és ártalomtól megóva. A legkisebb infekció felborítja a helyzetet és tudjuk, hogy ilyenkor mennyivel nagyobb adagokra van szükség. *Szent-Györgyi* helyesen figyelmeztett arra, hogy ha a kitört betegséget vitaminnal sokszor megszüntethetjük, mennyivel valószínűbb, hogy elegendő vitamin ellátás a betegséget megelőzheti. Érdekes, hogy a tengeri malac eredeti környezetében, a tropusokban annyi zöld növényt eszik, hogy napi ascorbinsavfogyasztása 20—40 mg.-ra tehető, tehát pontosan annyit, amennyi maximális telítéséhez szükséges. Az ember ascorbinsav szükségletét még pár év előtt napi 15—20, most inkább 50 mg.-ban szokták megállapítani. *Szent-Györgyi* gondolatmenetét követve, azt kell mondanunk, hogy ez biztosan túlságosan kevés. Ha nem is akarjuk a tengeri malacnál nyert értékeket az ember súlyára átszámítani, ami napi 4—5 gr.-nak felelne meg, mégis figyelemre méltók azok a tapasztalatok, amelyeket fertőző betegségek C vitamin kezelésénél újabban tettek. Kiderült, hogy sokkal szebbek az eredmények, ha a szó-

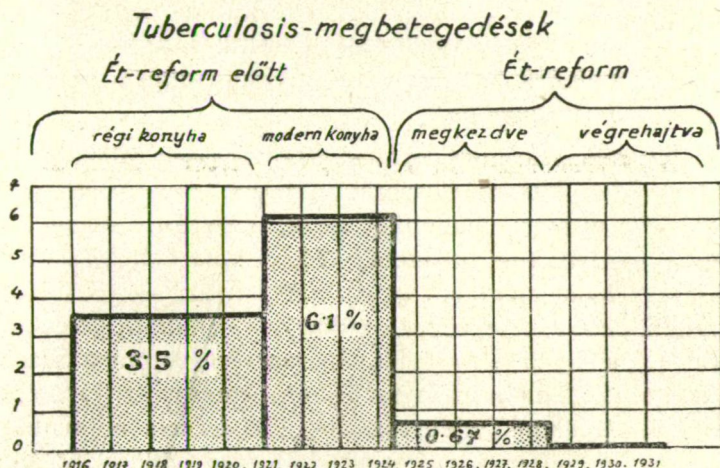
kásos 50—100—300 mg.-os adagok helyett 1000—2000 mg.-os adagokat alkalmaztak. A vita nincsen még lezárva; de valószínűleg az eredmény az lesz, hogy az eddiginél sokkal nagyobb-nak kell majd a napi C vitamin szükségletet tartani. Ezt különösen egyes német szerzőkkel szemben szeretném hangsúlyozni, akik kisebb mennyiségeket is elégségesnek tartanak. Saját vizsgálataink azt mutatják, hogy hypervitaminosistól a C-vitamin esetében nincs okunk félni. Valószínűleg hasonló lesz a helyzet a B<sub>1</sub> vitaminnál is, ami annál figyelemre méltóbb, mert már említettem, hogy *Beznák* számításai szerint hazánkban ennek a vitaminnak a fogyasztása messze alatta van még a szükséges minimumnak is.

A vitaminszükséglet problémája nemcsak elméleti érdekességű kérdés, hanem elsősorban súlyos gyakorlati jelentősége van. Ne áltassuk magunkat azzal, hogy Európában a beriberi és a scorbut alig fordulnak elő. A tömegek vitamin ellátása kétségtelenül elégtelen és ez biztosan nagyon befolyásolja a legkülönbözőbb betegségek, különösen a tuberkulózis és influenza megbetegedések számát. Szerencsére, mióta a vitaminok a publikum körében is divatba jöttek, határozott javulás mutatkozik az általános táplálkozásban. De ennek a javuló táplálkozásnak eredményei mutatják, hogy az eddigi táplálkozás mennyire hiányos volt és biztosan hiányos még most is. Csak egy pár érdekesebb adatot szeretnék megemlíteni.

A mult háború óta majdnem mindenhol jelentősen nőtt a tej, gyümölcs és főzelék fogyasztás. Svédország évi gyümölcsbehozatala pl. 1913-ban 10 millió kg.-ról 1934-ben 50 millió kg.-ra emelkedett. Azokban az országokban, ahol a táplálkozás javult, egyöntetűen a gyermekek és fiatal emberek hossz-növekedésének fokozódását észlelték, különösen Angliában és az északi államokban. *Beznák* adatai szerint Svédországban 1840-től 1926-ig az átlag magasság 8 cm.-rel, Norvégiában 1880-től 1900-ig 10 cm.-rel, Dániában 1840-től 1913-ig 8 cm.-rel, Hollandiában 1850-től 1907-ig pláne 13 cm.-rel nőtt meg. Megfigyelték, hogy Angliában, mióta a margarin helyett inkább vajat adnak a gyermekeknek, feltűnően csökkent a csonttörések és rheumás betegségek száma. *Wendt* azt állítja, hogy a finom liszt divatja, ami a háború előtt terjedt el, nagyban hoz-



zajárult — B<sub>1</sub> vitaminban való szegénysége miatt — szoptató anyák tejelválasztásának elapadásához, mert a háborús táplálkozás által kikényszerített durvább liszt fogyasztása jó hatásúnak bizonyult. Régóta gondoljuk, hogy a tuberkulózis megbetegedések száma is bizonyos mértékben függ a táplálkozástól is. Szép példája ennek *Wendt* észlelete, aki egy norvég tisztiskolában a megfelelő táplálkozás bevezetésével teljesen meg tudta szüntetni a tuberkulotikus megbetegedéseket. (2. ábra.)



2. ábra.

Feltűnő volt, hogy Spanyolországban a polgárháború alatt, az éhinség dacára, alig fordult elő járványos betegség, míg ugyanakkor a bőségesen táplálkozó Angliában különböző járványok voltak. A magyarázat az, hogy a spanyol embernek, ha kalóriát jelentő táplálékot alig tud is szerezni, vitamin ellátása bőséges, szemben az angolok célszerűtlen vitaminszegény táplálkozásával. Ilyen példákat még sokat lehetne felhozni, de ez talán felesleges, mert hiszen mindegyik ugyanazt bizonyítja, hogy t. i. a civilizált ember eddigi táplálkozása nem megfelelő, hiányos és hogy ennek az állapotnak megjavítása, főleg a vitaminbevitel lényeges fokozásával érhető el. Ha ez sikerülni fog, akkor azt hiszem lényegesen meg fogjuk tudni javítani az emberiség általános egészségi színvonalát.

A vitaminoknak ez a nagy, általános jelentősége miatt

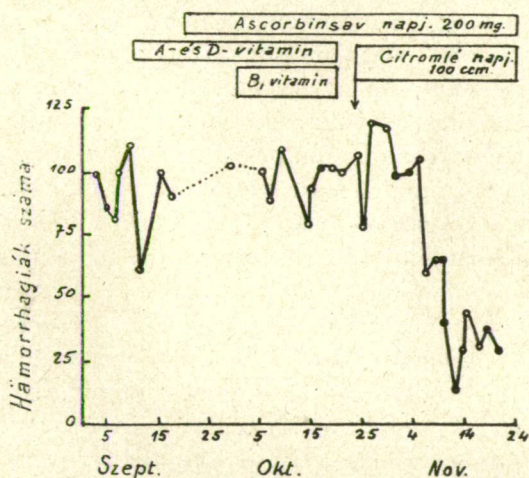
fontosnak tartom, hogy a kutatás ezen ágának legújabb eredményeivel is röviden foglalkozzunk. A legújabb vitaminok a nikotinsavamid, amiről kiderült, hogy a pellagra vitaminja, a K-vitamin, ami a prothrombinhiány okozta vérzékenységet szünteti meg és a citrin, az ú. n. P-vitamin, amelyikről még pár szót szeretnék mondani, egyrészt mert részben saját vizsgálataink eredménye, másrészt, mert még nem volt alkalmam e kérdésről a Belorvos Társaság előtt beszámolni.

A P-vitamin felfedezése, mint ismeretes, azokból a vizsgálatokból indult ki, melyek az ascorbinsavnak a különböző haemorrhagiás diathesisekre való hatásával foglalkoztak. A scorbutbetegség egyik legjellegzetesebb tünete a vérzékenység és ezért természetes, hogy mikor kerestek — a scorbuton kívül — oly betegségeket, amelyekben remélni lehetett, hogy a C-vitaminnal therápiás eredményeket lehet elérni, igen sokan elsősorban a haemorrhagiás diathesisekre gondoltak. Az erre vonatkozó irodalom meglehetősen bőséges és sokan leírták, hogy ascorbinsavval jó eredményeket láttak a vérzékenységek különböző formáiban, különösen pedig thrombopeniás purpuráknál. Nekünk is alkalmunk volt ezt a therápiát számos esetben megpróbálni és, amint arról tanársegédem, *Armentano* már beszámolt, az irodalom kedvező észleleteit nem tudtuk megerősíteni. Eseteinkben sohasem láttuk, még nagy ascorbinsav adagok adása mellett sem, a vérzékenység javulását és a pontos vizsgálatok C-hypovitaminosist sem tudtuk ezen esetekben kimutatni. Ha keressük azon eltérés okát, amely saját tapasztalataink és az irodalomban található megfigyelések között fennáll, akkor rá kell mutatnom arra a körülményre, hogy mi vizsgálatainkat kizárólag chronikus esetekben végeztük, amelyekben előzőleg hosszú észleléssel meggyőződünk arról, hogy sem a thrombopenia, sem a betegség egyéb tünetei nem mutatnak lényeges ingadozásokat. Ezzel szemben azok a jó eredmények, amelyekről más szerzők beszámolnak, majdnem kizárólag akut, postinfekciós cásusok, amelyek spontán gyógyulási készségéről magunknak is többször alkalmunk volt meggyőződni. Az ezen végzett therápiás kísérletek eredményét tehát nem tarthatuk meggyőzőknek.

Volt azonban egy másik érdekes észlelet is, amelyik azt



mutatta, hogy néha eredményt lehet elérni oly esetekben, ahol a tiszta ascorbinsav hatástalan volt, ha a C-vitamin helyett növényi kivonatot kapott a beteg. Először Szent-Györgyi tapasztalta ezt egy haemorrhagiás betegnél, aki őhozzá fordult ascorbinsavért és miután éppen nem tudott neki küldeni, paprikakivonatot ajánlott a betegnek. A paprikakivonat hatására a beteg bőrvérzései elmúltak, de később, mikor kristályos ascorbinsavra tért át, újból visszatértek. Más szerzők hasonló tapasztalatokat tettek citromlével, így Elmby és Warburg, Scarborough és mások. A mellékelt ábra Scarborough egy észleletét illusztrálja. (3. ábra.)

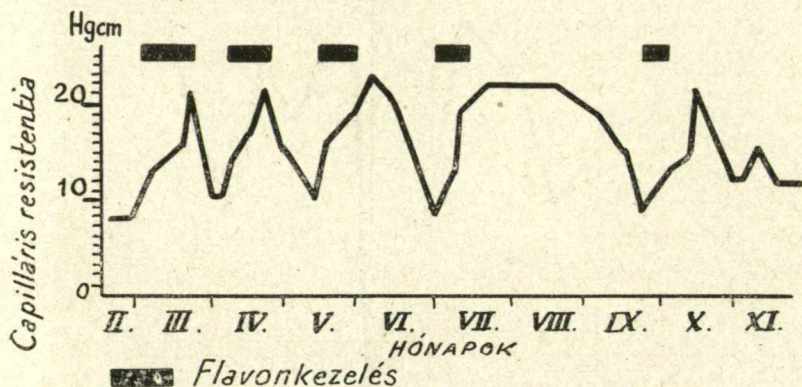


3. ábra.

Jól látjuk, hogy a vérzékenység különböző vitaminok és különösen nagymennyiségű ascorbinsav adagolása dacára is változatlan maradt és csak akkor szűnt meg, mikor a beteg napi 100 ccm. citromlevet kapott. Ezek az észleletek nem magyarázhatók másképp, mint hogy a citrom, narancs és paprikalében az ascorbinsav mellett egy másik faktor is van, amelyik a vérzékenységet megszünteti. Bizonyos biochemiai meggondolások arra a meggyőződésre vezették Szent-Györgyit, hogy ez az anyag a flavon festékek csoportjába tartozik. Így került sor a citrin előállítására, amelyik citromból származó flavonok keveréke.



A klinikai vizsgálatok ezzel a citrinnel történtek. Aránylag rövid próbálkozás után kitűnt, hogy tényleg vannak bizonyos haemorrhagiás diathesisek, amelyek citrin hatására meggyógyulnak. Ezek különösen az ú.n. vascularis purpurák, capillartoxicosisok, amelyek nem járnak a thrombocytaszám csökkenésével, míg thrombopeniás purpuráknál a citrinkezelés hatástalan volt. Természetesen nem térhetek ki az összes részletekre és éppen csak röviden megemlítem, hogy a vérzékenység fokának megállapításában igen jó szolgálatot tett nekünk az ú.n. Borbély-féle módszer, amely abból áll, hogy megmérjük, hogy milyen nagy szívó erőt kell alkalmaznunk egy bizonyos bőrterületre, hogy azon capillaris vérzések keletkezzenek. A mellékelt két ábra mutatja a citrin hatását a capillaris resistenciára. (4. és 5. ábra.)



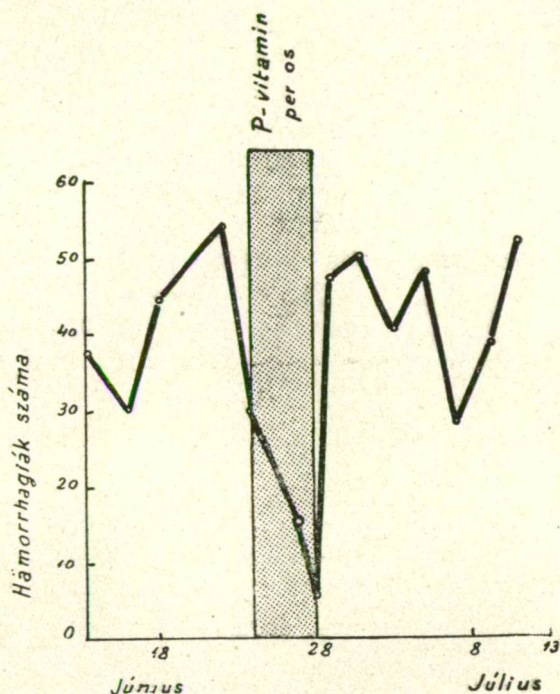
4. ábra.

Az első egy saját esetünk, a másikat *Scarborough* közleményéből vettem. Mindkét esetben azt látjuk, hogy a citrin hatására a capillaris vérzékenység csökken. Ez a hatás a citrin adagolás abbahagyása után rövidesen megszűnik, úgy, hogy sokszor a substitutiós therápia ismert képét látjuk magunk előtt.

A vascularis purpura nem gyakori betegség. A scorbuttal tett és már említett tapasztalatok alapján arra gondoltunk, hogy a capillartoxicosisnak a vérzékenység talán csak a legnagyobb fokát jelenti és sokkal gyakrabban kell lenni olyan eseteknek is, amelyekben az érfalmegbetegedés bár fennáll, de nem olyan fokú, hogy extravasációhoz vezessen. Ekkor gondoltunk



az *Eppinger* által leírt ú. n. serosus gyulladásra. Ennek a kór-képnek lényege *Eppinger* szerint az, hogy a capillaris falak megbetegedésük következtében a serumfehérjék számára átjárhatókká válnak. *Eppinger* észleleteit, amelyeket az ő ajánlatára mi is a *Landis*-féle módszerrel ellenőriztünk, teljes mértékben megerősíthetjük. Tényleg számos olyan betegség van, amelyben a capillaris falak fokozott fehérjeátjárhatósága fenn-



5. ábra.

áll. Ezeknek egy részében a citrin az eredeti permeabilitási viszonyokat vissza tudta állítani. Érdekes volt, hogy pl. vascularis purpuráknál mindig ki lehetett mutatni az ú. n. serosus gyulladást, amely citrinkezelésre épp úgy megszűnt, mint a vérzékenység. Thrombopeniás purpurák eseteiben, ahol a citrin nem használ, nem igen találtunk fokozott permeabilitást. Úgy látszik, hogy a kétféle hamorrhagiás diathesisnek egészen más a mechanizmusa.

További vizsgálatoknak kell még megmutatni, hogy a

citrinnek a permeabilitásra való hatása jelent-e valamit a betegségek lefolyására nézve is. Nehéz elképzelni, hogy egy ilyen súlyos laesio, mint a capillaris falak megbetegedése, nem volna fontos. Nagyon megnehezíti a további munkát azonban az a körülmény, hogy a gyógyszergyárak még nem tették hozzáférhetővé mindenki számára a készítményt. A gyártási eljárást annak idején *Szent-Györgyi* pontosan közölte és a magyar *Richter*-féle gyár elő is állított egy igen hatásos készítményt, de még mindig nem hozta forgalomba. Újabban külföldi gyárak is próbálkoznak, nem mindig megfelelő eredménnyel, de remélni lehet, hogy a citrin mégis hamarosan közkincsé válik és therápiás használhatósága akkor fog igazán megmutatkozni. Az eddigi tapasztalatok azt mutatják, hogy a már említett haemorrhagiás diathesiseken kívül foghús, bél, vese, hólyag és meningeális vérzéseknél is jól bevált és sokszor volt az a benyomásunk, hogy polyarthritisekben a capillaris laesio javulása az ízületi duzzanatokra és fájdalmakra is igen jó hatással volt. Ha a C-vitamin történetére gondolunk, remélni lehet, hogy a citrinnek is még sokkal nagyobb indicatiós területe lesz, mint azt most gondoljuk.

Még csak pár szóval szeretnék arról beszámolni, hogy a citrinnek általunk feltételezett vitaminjellege mennyire van bizonyítva. Annak idején, mint már említettem, *Szent-Györgyi* biochemiai okokból gondolt a flavonok vitaminszerű szerepére. Az ascorbinsav oxydatiójában ugyanis a növényvilágban a flavonok nagy szerepet játszanak. Annak a bizonyítására, hogy valamilyen anyag vitamin, úgyszólván kizárólag az állatkísérletet használják. Ehhez azonban elsősorban kell egy olyan állat, amely számára a kérdéses anyag épp úgy vitamin, mint az ember számára. A C-vitamin esetében ez az állat a tengeri malac. A magasabb rendű majmok kivételével azonban az összes többi állatfaj az ascorbinsavat synthetizálni tudja és ezért semmilyen más állat nem kaphat scorbutot, mert számára az ascorbinsav nem vitamin. Ha tengeri malac nem volna, talán még ma sem tudnók, hogy a scorbut avitaminosis. A P-vitamin esetében ehhez a nehézséghez még hozzájárul az a technikai is, hogy sokkal nehezebb flavonmentes kosztot összeállítani az állatok számára, mint C-vitamin menteset. Az első kísérletek, amelyeket

tengeri malacokkal végeztünk, biztatóknak látszottak, később azonban meg kellett győződnünk arról, hogy tévedtünk. Újabban egy dán szerző (*Zacho*) azt állítja, hogy a scorbutos diétánál állatkísérletekben a C-vitamin hatása mellett a citrin kedvező hatását is ki lehet mutatni a capillaris resistantiára. Egyelőre azonban még állatkísérletben, diétás úton nem sikerült olyan típusos elváltozást előidézni, amelyet a citrin befolyásolna. Ilyen körülmények között nem marad más, mint a klinikai észlelet. Nagyon a vitamin jelleg mellett szól az, hogy a flavonoknak, dacára az említett terápiás eredményeknek, igazi farmakológiai hatása csak addig van és az a körülmény is, hogy a telítési kísérlet nagyon hasonló eredményeket szolgáltatott, mint az ismert C-vitamin telítési kísérletek. A múlt évben egy, már említett angol szerző (*Scarborough*) számos esetről számolt be, amelyekben különböző táplálkozási zavarok, éhezések és egyoldalú koszt hatására a capillaris resistantia erős csökkenését tudta kimutatni. Mindezen esetekben citrin injekciójára, vagy peroralis adagolására a capillaris resistantia normális lett. *Scarborough* összefoglalva azt mondja, hogy a mi közleményeinkből nem tűnik ki biztonsággal a citrin vitamin jellege, ezt azonban az ő vizsgálatainak sikerült bebizonyítani.

Tisztelt Nagygyűlés!

Teljesen tudatában vagyok annak, hogy referátumom nagyon hiányos, de nem is volna lehetséges és nem is lehet egy rövid referátum célja sem arra a sok részletre kiterjeszkedni, amit a helytelen táplálkozásról tudunk. Céлом az volt, hogy néhány példa kapcsán rámutassak arra a nagy haladásra, ami az utolsó két évtizedben ezen a téren mutatkozik és hangsúlyozzam a táplálkozás problémáinak igen nagy gyakorlati fontosságát. Természetesen még sok munkára lesz szükség, amíg minden tekintetben tisztán fogunk látni, de épp a vitaminok példája mutatja, hogy jó úton vagyunk. Befejezésül Brillat-Savarin egy híres mondását idézném, aki szerint „la destinée des nations dépend de la manière dont elles se nourrissent”. A magyar orvosra különösen ezen a téren nagy feladatok várnak, hogy megfelelő propagandával és vezetéssel, népünk sok tekintetben nem



megfelelő táplálkozásán javítson. Ha ez sikerülni fog, akkor ennek a hatása minden bizonnyal a magyar nép egészségi állapotának jelentős javulásában fog mutatkozni.

---

#### IRODALOM.

1. **E. Abderhalden:** Die Grundlagen unserer Ernährung. Berlin. 1939.
2. **R. Abderhalden:** Über die Beziehungen zwischen Vitaminen und Hormonen. Münch. med. Woch. 1940. 18. 483.
3. **Armentano L., Bentsáth A., Béres T., Rusznyák I. és Szent-Györgyi A.:** A flavoncsoportha tartozó anyagok befolyása a capillarisok permeabilitására. Vitamin P. Orvosi Hetilap 1936. 40.
4. **Baráth J.:** Hypertoniák és érbetegségek. Budapest 1937.
5. **Beznák A.:** A táplálkozás-élettan újabb eredményeinek népegészségügyi vonatkozásai. Népegészségügy. 1938. 1.
6. **Boros J. és v. Kolta E.:** A helyes táplálkozás. Budapest. 1940.
7. **I. C. Drummond and A. Wilbraham:** The Englishman's food. London 1939.
8. **A. Elmby and E. Warburg:** The inadequacy of synthetic ascorbic acid as an antiscorbutic agent. Lancet 1937. 1363.
9. **Eppinger, Kaunitz und Popper:** Die seröse Entzündung. Wien 1935.
10. **E. P. Joslin:** Diabetic Manuel. Philadelphia 1934.
11. **St. Rusznyák and A. Szent-Györgyi:** Vitamin P. Nature 1936. 138.
12. **St. Rusznyák:** Bemerkungen zur Vitamintherapie. Fortschr. Therapie 1937. 3. 129.
13. **H. Scarborough:** Vitamin P. Bioch. Journ. 1939. 33. 1400.
14. **Soc. des Nations:** Le problème de l'alimentation, Vol. II. 1936.
15. **A. von Soós:** Diätetische Küchentechnik. Hamburg 1936.
16. **W. Stepp:** Ernährungslehre. Berlin. 1939.
17. **A. v. Szent-Györgyi:** Studies on biological oxidation. Acta med. Szeged. 1937. 9. 1.
18. **A. Szent-Györgyi:** Les propriétés thérapeutiques des Vitamines. Presse méd. 1938. 51.
19. **G. von Wendt:** Kost und Kultur. Leipzig. 1936.



A  
**GYÓGYÁSZAT**  
**TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEI**  
— KÜLÖNLENYOMAT —

NYOLCVANEGYEDIK ÉVFOLYAM — BUDAPEST, 1941. 1. SZÁM.

A Horthy Miklós Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: *Rusznýk István* dr. egyet. ny. r. tanár)

**Vizsgálatok egy jódozott cholinszármazék (Sklerocholin-Bram) klinikai terápiás hatásáról**

Irtá: **Soóky Erzsébet** dr. tanársegéd.

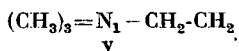
*Josué, Erb*, valamint *Braun* azt találták, hogy folytatólagosan befecskendezett igen kis adrenalin adagokkal házi-nyulak aortáján gócszerű, szövettanilag is az emberi arteriosclerosishoz hasonló elváltozásokat lehet előidézni. E megállapítások után, a kísérleti terapia kutatói azon voltak, hogy az adrenalin arteriosclerosist leküzdjék. Minthogy a jódnak az atheromatosisra való előnyös hatását a klinikusok már régen ismerték, *Korányi Sándor* megkísérelte, hogy az adrenalin arteriosclerosist jódkészítményekkel megelőzze. Sikertült is az adrenalinnak a véredényekre gyakorolt romboló hatását jódkészítménnyel — a Jodipinnal — megelőznie. Nemsokára azonban kiderült, hogy a Jodipin kedvező hatása nemcsak a jódtól, hanem annak másik komponensétől, a sesam-olajtól is függ, mert az adrenalin-arteriosclerosist bőralatti olajbefecskendezésekkel is meg tudjuk akadályozni. A tulajdonképpeni hatóanyag után kutatva *Mansfeld* azt találta, hogy a cholin, mely egyrészt *Schulze* szerint a sesam-olaj egyik alkotórésze, másrészt *Lohmann* szerint képes a heveny adrenalinhatást megszüntetni, igen hatásos szer, melynek kis mennyiségeivel, azokat folytatólagosan adagolva, a véredények elváltozását meg tudjuk előzni. *Mansfeld* kísérleteinek az volt a legnevezetesebb eredménye, hogy amíg a naponta vagy másodnaponként intravenásan befecskendezett 0.15 mg adrenalin az esetek 90%-ában már a 10—11. befecskendezés után súlyos elváltozásokat idézett elő az aortán, addig egyetlenegy esetben sem lépett fel az arteriosclerosis, ha a kísérleti állatok az adrenalin befecskendezésén kívül naponta kétszer 0.05 g cholint is kaptak subcutan injectio alakjában.

Ez volt a kísérleti alapja a *cholin és származékai* ma igen kiterjedt alkalmazásának. Mint ismeretes, cholint először *Klee és Grossmann* ajánlották arteriosclerosis, valamint

hypertensio ellen, az erősen, de rövid ideig ható acetylcholinat pedig *Kennedy* és *Barker* ajánlották hasonló megbetegedések esetén.

Az acetylcholin kedvező, de a szervezetben tömegesen jelenlévő cholinesterase következtében igen rövid ideig tartó hatása szükségessé tette, hogy más, stabilabb cholinszármazék után kutassunk. A legtöbb ilyen eddig ismert készítmény kellemetlen mellékhatása miatt (nikotinszerű ganglionhatás a szívre és vérkeringésre, a lélegzés vagy gyomoredvelválás izgalma stb.) hasznavehetetlen.\*

Nagyon figyelemreméltónak látszott egy eddig kezelésre még nem alkalmazott cholinszármazék, melynek gyógyszer-tani hatását *Mansfeld* tette vizsgálatai tárgyává. A cholin jódszubsztitúciós készítményéről, a trimethylaminaethylenjodid-ról van szó, melyben a cholin mindkét OH-gyökét jód helyettesíti, szerkezeti képlete:



E vegyület gyógyszer-tani tulajdonságai igen hasonlóak az acetylcholinéhoz: ez is az arteriolák és capillarisok tágulását idézi elő, anélkül azonban, hogy therápiás adagok mellett csökkentené az általános vérnyomást, ami szűkült véráramterületek jobb átáramoltatása szempontjából igen előnyös. A további gyógyszer-tani vizsgálat (*Mansfeld*), azt mutatta, hogy átmeneti, vagusizgalom okozta enyhe vérnyomáscsökkenés után az általános vérnyomás minden esetben valamivel magasabb értékeket mutat, mint a szer adagolása előtt. További előnye az acetylcholinval szemben hatásának állandó volta, ami arra vezethető vissza, hogy a cholinesterase nem pusztítja el a jódos készítményt. E jódszubsztitúált cholinszármazék klinikai megvizsgálása már csak azért is érdemesnek látszott, mert egyesíti a cholin és csekély jódadagok arteriosclerosis elleni kedvező hatását. Általános t. i. az a felfogás, hogy épp ezek a szerek igen hatásosak véredényspazmusok és az edények kóros elváltozásai esetén. Ezen jódszármazékot a *Bram*, Berlin—Zehlendorf cég „Sklerocholin“ névvel hozza forgalomba. Therápiás, valamint mérgező hatása tizszer nagyobb a cholinénál (*Mansfeld*). Minthogy a szervezetben nem pusztul el, az acetylcholinénál sokkal kisebb adagokban alkalmazható, még pedig belső adagolással 3—5-ször naponta 5 mg.

Klinikánkon a Sklerocholini főleg különböző foku arteriosclerosis, hypertonia, dysbasia intermittens angiosklerotica, angina pectoris eseteiben volt alkalmunk kipróbálni. Ezideig összesen 40 esetet észleltünk. (9' angina pectoris, 14 hypertonia, 11 arteriosklerosis, 6 dysbasia intermittens angiosklerotica.)

A gyógykezelést, az előírásnak megfelelően és az eddigi vizsgálókhöz hasonlóan végeztük. A tablettákból naponta

\* A cholinszármazékok farmakológiájára vonatkozólag l.: *E. Kahane et Jeanne Levy: Biochimie de la choline et de ses dérivés. Hermann et ie. édit. Paris, 1938.*

3-szor kettőt, az injectióból pedig rendszerint naponta kétszer 1 kcm-t adtunk subcutan. Egy-egy betegünknel, eseteink súlyossága szerint, a kétféle adagolást egyszerre is megpróbáltuk és naponta 3-szor 1 tabl. mellett egy, sőt két injectiót is adtunk. A Sklerocholin hatását betegeink egy részénél rövid idő alatt, néhány nap múlva észlelhettük, de voltak betegeink, akiknél a gyógykezelés jó hatását csak hetek múlva értük el. Ezen észleletünk alapján arra is gondolhattunk talán, hogy néhány esetben azért nem láttunk kellő eredményt, mert a gyógyszert nem tudtuk kellő hosszú ideig adagolni. A Sklerocholin-adagolással kapcsolatban elvétele kisfokú szédülésen kívül, semmi kellemetlen mellékhatást sem észleltünk, még azoknál sem, akik hetekig szedték a gyógyszert minden megszakítás nélkül. Az említett szédülés is teljesen megszűnt, ha csökkentettük az adagolást és  $3 \times 2$  tabl. helyett csak  $3 \times 1$  tablettát adtunk. A Sklerocholinnal végzett észleleteinkre talán úgy világíthatók rá legjobban, ha néhány betegünk rövid kórtörténetki vonatát ismertetem.

B. K. 40 éves nő, aki másfél éve tartó, igen kínzó, leggyakrabban a reggeli órákban jelentkező, fejtető- és tarkótáji fájdalmi miatt jelentkezett felvételtre. A beteg panaszai miatt orvosi rendeltetűre a legváltozatosabb gyógykezelésben részesült, de állapota hosszabb időre sohasem javult lényegesen. A betegnél a legrészletesebb vizsgálat után sem tudtunk hypertónián ( $220/100$  Hgmm) kívül lényeges kóros eltérést kimutatni. Először mi is többféle értágítót, nyugtatót alkalmaztunk, de minden siker nélkül. Ezekután a Sklerocholint adagoltuk és pedig három héten keresztül naponta  $3 \times 2$  tabl. alakjában. A betegnél a javulás már néhány nap alatt jelentkezett, amennyiben fájdalmi napról-napra csökkentek, sőt a 3-ik hét végére teljesen meg is szűntek. Vérvnyomása  $160/90$  Hgmm-re csökkent.

S. J. 65 éves férfi, aki 15 éve cukorbeteg, de szigorubb étrendet csak akkor tartott, ha olyan tünetek jelentkeztek, amelyekből tudta, hogy állapota romlott. Ezen esetekben időnként, de csak rövid időre még insulininjectiót is kapott. Felvételtre erős, bal lábszárgörcsei, fájdalmi miatt jelentkezett. A betegnél a bal alszáron mérsékelt oedemát, lényegesen csökkent oscilatiót találtunk, az arteria dorsalis pedis pulsatiója egyáltalában nem volt tapintható. A jobb alsó végtagja hiányzott, azt néhány hónap előtt üszkösödés miatt amputálták. A szíve mindkét irányban mérsékeltén megnagyobbodott. A nagyerek erősen ékeltek voltak. Az arteria radialis fala merev és vastag. Vérvnyomása:  $200/120$  Hgmm. A máj két harántujjnyira tapintható és tömött volt. Véréképe kifejezett anaemiát (3,000.000) mutatott. Más említésreméltó kóros elváltozást nem észleltünk.

Kezelésére a diabeteses étrenden, Zink-protamin-insulinon kívül, nagyon heves alsó végtagfájdalmi miatt, különféle erőlyes fájdalomcsillapító gyógyszereket adagoltunk. Néhány nap után azonban gyógyszerelését Sklerocholin-tablettával bővítettük és azt hetekig folytattuk. A beteg állapota ezen idő alatt nagyon szépen javult, fájdalmi fokozatosan csökkentek, az oscilatiós kilengések rövidesen a duplájára növekedtek, az Ekg, amely bejövetelekor low-volttagot mutatott, annyira javult, hogy a T- és P-hullámok alig voltak már alacsonyabbak a normálisnál.

Cs. J. 60 éves nő, akinek egy éve vannak tipusos claudicatio intermittensre jellemző panaszai mindkét alsó végtagjában.

Ezenkívül gyakran érez szív táji feszítő, szorító fájdalmat, amely rendszerint a karjaiba is kisugárzik. Vizsgálat leletei: Baloldalt az arteria dorsalis pedis pulsatioja egyáltalában nem tapintható. A szív balra kissé megnagyobbodott, szívhangjai tompák. Pulsus feszes. Vérnyomása 195/110 Hgmm. Az Ekg. terhelés után kifejezett myocardialis laesiot mutatott. A bal alszáron oscillatiót egyáltalában nem találtunk, a jobb oldalon az alszáron pedig 15 mm volt a legnagyobb kilengés.

Háromheti Sklerocholin per-oralis adagolására a beteg állapota annyira javult, hogy órákig tartó járás után is panaszmentes volt, fájdalmai nem jelentkeztek, míg a kezelés előtt néhány percig sem tudott járni, mert erős fájdalmai miatt meg kellett pihennie.

S. L. 66 éves férfi, akit hirtelen jelentkező, nagyon heves szív táji és sternum táji fájdalmai miatt szállítottak a klinikára. A beteg erős szív táji fájdalmai miatt, amelyek a karjába, hátába is kisugároztak, hangosan jajgatott, halál félelme volt, nagyon rossz közérzetről panaszkodott. Vizsgálatkor a betegnél mérsékelt cyanosist, dyspnoet, hűvös végtagokat, bradycardiát, időnként extrasystolet észleltünk. Vérnyomása 180/100 Hgmm. A röntgenlelet szerint emphysemat, harántfekvésű, kissé nagyobb, aortás jellegű cort, végig sclerotikus aortát, sőt sclerotikus carotis communist és arteria subclavia dextrat észleltünk. Az Ekg. lelet kamrai extrasystolét, megnyúlt A.-V. átvizetési időt (23/100 sec.) myocardialis, sőt coronaria laesióra jellemző eltéréseket mutatott.

A betegnek bejövetelekor különféle cardiacumokon kívül nagy adagban eupaverint adagoltunk i. v. és különféle sedativumokat, amire állapota néhány óra alatt javult, a súlyos tünetek és panaszok enyhültek. Másnap bevezettük a Sklerocholin adagolását a szokásos napi 3×2 tabletta. A betegnél az első héten még csaknem mindennap jelentkezett egy-egy kisebb roham, amikor a Sklerocholin mellett még egyszer-eyszer eupaverint, amylnitritet, nitroglauit és sedativumokat adtunk, de már a második héten a betegnél lényeges javulást észleltünk, amennyiben fenti panaszai teljesen kimaradtak. A beteget a negyedik héten jó állapotban bocsátottuk el azzal, hogy a gyógyszerrel tovább kell szednie. A beteg utasításainkat betartva, azóta fennjár, teljesen jól érzi magát.

Az itt felemlített eseteken kívül még több más, hasonló esetben győződhattunk meg a Sklerocholin jó hatásáról, amennyiben betegeink legnagyobb részénél javulás, illetve teljes panaszmentesség következett be. Bár az eredmény nem volt minden esetben annyira szembetűnő, mint a fentemlített betegeken, mégis levonhatjuk vizsgálataink alapján azt a következtetést, hogy a Sklerocholin nagyon jó fegyver az említett és igen nagy számban előforduló érmegbetegedéseknél.

#### Irodalom:

Josué, Press, med. 1903. — W. Erb, Arch exper. Path. (D.) 53 (1905): 173. — Braun, Wien. klin. Wschr. 1909. — Korányi, Orv. Hetilap 1903. — G. Manssfeld, Wien. klin. Wschr. 1903, 47, 6. — A. Lohmann, Pflügers Arch. 122 (1908). — Klee—Grossmann, Münch. med. Wschr. 1925. — F. S. Kennedy—Barker, Proc. Mayo Clinic Rochester 17 (1932). — Manssfeld, Magy. orv. Arch. 6 (1905). — I. Halban, Wien. klin. Wschr. 1922:237. — Med. Klin. 1922:434.



# Különlenyomat az Orvostudományi Közlemények 1941. évi 4. számából.

---

A szegedi Horthy Miklós Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár.)

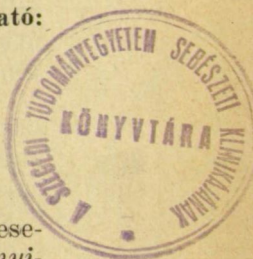
## Az intermedier vízanyagcseréről.

Írta: *Korányi András dr.* egyet. m. tanár,  
klinikai adjunctus.

Ismeretes az az ellentétes felfogás, mely a vesebajos vízenyők létrejöttének kérdésében a *Korányi*-iskola, valamint *Volhard* és tanítványai között fennáll. *Volhard* a vesebajos vízenyők létrejöttének okát nem a vese kóros működésében látja, hanem az extrarenalis tényező előtérbehelyezésében annyira megy, hogy szerinte a vese rendes működését csak azért nem tudja kifejtteni, mert a folyadék nem is jut el a veséig, hanem a szövetközökben pang. Vagyis a vízenyőt tekinti elsőlegesnek, mely a capillarisok megváltozott fokozott permeabilitása következtében jön létre és a vese csak azért válik oliguriássá, mert a víz az említett okok miatt nem juthat el a kiválasztásig.

Nem térhetek ki mindazon tények ismeretére, melyek *Volhard* ezen elméletének tarthatatlanságát bizonyítják, hanem csak azon kísérletek ismertetésére szorítkozom, melyeket *Rusznyák* néhány évvel ezelőtt a Magyar Belorvos Társaság ülésén tartott beszámolójában már jelzett s melyekről részletesen ez alkalommal szeretnék beszámolni és melyek véleményünk szerint alkalmasnak látszanak arra, hogy *Volhard* fent ismertetett elméletét megcáfolják.

*Abel*, *Rowntree* és *Turner* már évekkal ezelőtt közöltek egy eljárást, — a plasmapheresist — melynek segítségével kutyákon vízenyőt lehet előidézni.



Ezt az eljárást azóta számosan (*Leiter, Lepore, Kirk, Shelburne, Korányi András* és mások) kipróbálták és a fenti szerzőkkel egyező eredményeket kaptak. Az eljárás lényege az, hogy ha kutyáktól naponta bizonyos, testsúlyuknak megfelelő mennyiségű vért veszünk s a plasmát eltávolítva, a vérésejteket kevés konyhasós vízben suspendálva visszainjiciáljuk az állatba, valamint bőséges folyadékfelvételtől gondoskodunk, akkor vizenyők támadnak.

*Benett és Robertson, Shelburne, Egloff*, valamint magam is azt tapasztaltam, hogy közömbös az, milyen úton, az eredeti, *Leiter* által leírt módszer, vagy csak véreztetés, vagy fehérjeszegény diaeta útján hozzuk létre a hypoproteinaemiát, mindenképpen vizenyő keletkezik.

Ezek a fent említett eljárások alkalmasnak látszottak arra, hogy ily módon tisztán extrarenalis úton vizenyőket hozhassunk létre, melyek hypoonkiás típusúak lévén, igen alkalmasnak látszottak a szintén hypoonkiás jellegű, de vesebajos eredetű vizenyős állapotok összehasonlítására.

Kísérleteinkben nőstény kutyákkal dolgoztunk, még pedig olyanokkal, amelyekben 1—2 héttel a kísérlet megkezdése előtt plastikát végeztünk, hogy katheterezés útján a diuresist pontosan meghatározhassuk. A testsúly pontos meghatározása után az állatokon elsősorban is elvégeztük a hígító-concentráló kísérletet, még pedig úgy, hogy reggel éhgyomorra katheterezés után testsúlyuknak megfelelőleg 500—600 ccm vizet vittünk be gyomorsondán. A vesefunciós vizsgálat elvégzésének a nehézsége abban áll, hogy egyes kutyák az egyszerre bevitt ilyen nagy mennyiségű vizet rendszerint kihányják, úgyhogy egy-egy ilyen vesefunciós vizsgálatot csak többszöri ismétlés után tudtunk értékelni. A vizsgálat napján az állatok természetesen nem kaptak enni s óránként pontosan megkathetereztük őket. Este kb. 8 órakor az állat 1 kg húst és 5 g konyhasót kapott. Az egész éjszakán át ürített vizeletet felfogtuk, majd reggel katheterezés útján a hólyagot kiürítettük. Az így nyert összes vizelet-portiókban meghatároztuk a fajsúlyt és a vizelet mennyiségét. Az egészséges kutya hígító-concentráló kísérlete megfelel az ember ilyen kísérletének, csak

annyi különbséggel, hogy a kutya koncentrálóképessége jóval nagyobb, mint az emberé (1030—1058). Ugyancsak minden egyes kísérlet előtt meghatároztuk a vérplasma fehérjetartalmát az általam és *Hatz* által módosított *Rusznýák*-féle nephelometriás eljárással. Ezen előzetes vizsgálatok után fogtunk hozzá a plasmapheresis elvégzéséhez, illetve a kutyák vizenyössé tételéhez.

A plasmapheresist rendszerint *Leiter* előírása szerint végeztük, még pedig úgy, hogy a kutyáktól naponta testsúlyuknak megfelelőleg 60—100 ccm vért vettünk rendszerint reggel, a vért lecentrifugáltuk, a plasmát pipettával leszívtuk, majd kevés physiologiás konyhasóval felhígítva visszainjiciáltuk. Ezután szintén a kutyák testsúlyának megfelelően 1000—1500 ccm *Locke*-oldatot adtunk gyomorsondán 3—4 részletre elosztva. Ezzel az eljárással elértük, hogy az állatokon 2—4 nap alatt vizenyők keletkeztek. Kísérleteink közben azt a tapasztalatot is tettük, hogy mennél nagyobb mennyiségű vért vettünk le és mennél több *Locke*-oldatot vittünk be a kísérlet megkezdése utáni első napokban, annál gyorsabban fejlődtek ki a vizenyők, melyek főleg a lábszárakon és a lábfejen jelentek meg. A vizenyők megjelenése után a plasmapheresist még néhány napon át tovább folytattuk, mindaddig, amíg azok az állatokon teljesen állandósultak, majd az ezt követő napok egyikén a már említett eljárás szerint újból elvégeztük a hígító-concentráló kísérletet. Összesen nyolc kutyán végeztük el ezeket a kísérleteket; a vizenyős állapotban lévő kutyákon elvégzett hígító-concentráló kísérletek teljesen megegyező eredményeket adtak a plasmapheresist megelőző, tehát egészséges állapotban elvégzett hígító-concentráló kísérletek eredményeivel, vagyis a vizenyők megjelenése a vese rendes működését egyáltalában nem változtatta meg. Meg kell még jegyeznem, hogy a kísérleti állatok a plasmapheresis alatt meglehetősen elesettek és alig vesznek magukhoz táplálékot. Az is érdekes, hogy a plasmapheresises vizenyők milyen hamar eltűnnek, illetve kiválasztódnak. A vérvétel és a folyadékbevitel egy napos kihagyása rendszerint elegendő ahhoz, hogy a nagyfokú vizenyő már egy nap alatt eltűnjön.

Kísérleteink kiegészítése és mintegy folytatásaként ugyanezen állatokat vizenyős állapotban el-

végzett hígító-concentráló kísérlet elvégzése után urannal megmérgeztük. A veselaesio teljes kifejlődése után (amit a vizeletleletből és R. N. növekedéséből állapítottunk meg) újból megkíséreltük a vesefunctiós vizsgálatot elvégezni, ami azonban a fellépett oliguria, anuria miatt a legnagyobb nehézségekbe ütközött. A folyadékbevitel után az óránként megkísérelt katheterezés alkalmából csak igen ritkán, legtöbbször csak egy-két ízben sikerült vizeletet nyerni. A fajsúly azonban ezekben a vizeletportiókban állandóan 1014—1020 között ingadozott. Egy kísérleti állaton sikerült a hígító-concentráló kísérlet hígítás szakában háromízben, a koncentrálsági szakban kétízben mérhető mennyiségű vizeletet nyerni, a fajsúlyértékek itt is a már említett szűk határok között mozogtak. E kísérletek elvégzése után újból elkezdtük az állatokon a szokásos eljárás szerint a plasmapheresist, miközben azt az érdekes megfigyelést tettük, hogy a már napok óta oliguriás vagy anuriás állatok a plasmapheresis hatására újból elkezdtek vizeletet kiválasztani s a keletkező vizenyők és azon körülmények ellenére, hogy az uran halálos adagjával történt a mérgezés, nemcsak hogy a veseműködés normálissá vált, hanem legnagyobbbrészt teljesen meg is gyógyultak. (Ez a meglepő észlelet' szolgáltatta a már más helyen közölt eljárásomat az experimentalis sublimát-mérgezés leküzdésére.)

*Kirk* a plasmapheresises vizenyők okát az albumin-fraction igen erős megfogyásában látja, *Leiter* viszont a plasma összes fehérjetartalmának jelentős megfogyását okolja s szerinte ez akkor jön létre, ha a plasma összes fehérjetartalma 3% alá esik. Véleményünk szerint is nagy szerepet játszik a plasma összes fehérjetartalmának megkevesedése, ami tulajdonképpen a colloidosmosisok nyomáscsökkenését jelenti. Erre mutatnak saját vizsgálataink is, de nem tudjuk a 3% összes fehérjetartalom mellett sem volt huzamosabb ideig vizenyő-criteriumot, a vizenyők felléptére vonatkozólag. Vizsgált eseteink során t. i. többször észlelhettük azt, hogy már 3% összes fehérjetartalom felett is létrejöttek vizenyők, viszont egy kísérleti állaton 2%-nál alig valamivel magasabb összes fehérjetartalom szigorú számszerűségét elfogadni, mint *Weech* és *Ling* az éhségvizenyők okát szintén az

albumin-fractio megfogyásában látja. Figyelemre-méltó az a körülmény, hogy általában a szerzők legnagyobb része, így *Kylin* is, abba a hibába esik, hogy a vizenyő keletkezésének extrarenalis mechanizmusában csak a colloidosmosisos nyomás csökkenését veszi figyelembe és elfelejti, hogy a folyadékáramlást a capillaris falon keresztül az onkotikus nyomás és a capillaris nyomás egymáshoz való viszonya szabályozza.

A vizenyők aetiológiáját tekintve, *Leiter* szerint filtrációs vizenyőkről van szó. *Volhard* a filtratio mechanizmusát elveti s ma még nem látja tisztán keletkezésük okát, de szerinte közös okot kell feltenni az éhségvizenyők létrejöttével, ahol szintén a nagyfokú fehérjevesztéssel lehet a vizenyőt magyarázni. Szerintem nem lehet a plasmapheresises vizenyők okául egyetlen factorként a hypo-proteinaemiát feltenni, hiszen tisztán fehérjevesztés útján vizenyőt létrehozni nem sikerül, — egy kutyán több mint 5 héten át végeztünk naponta véreztetéseket, a plasma összes fehérjetartalma jóval a kritikus 3% alá csökkent (de tekintve, hogy az állat nem kapott nagyobb mennyiségű folyadékot), anélkül, hogy vizenyők legcsekélyebb nyomását is sikerült volna kimutatnunk. Az éhségvizenyők és a plasmapheresises vizenyők között a hasonlóság szerintünk is igen nagy, szembetűnő ez különösen akkor, ha tekintetbe vesszük, hogy a nagyfokú fehérjevesztésen kívül közös tényezőként vehetjük fel mindkét állapotban a táplálék hiányát.

Döntő fontosságúnak kell azonban véleményünk szerint a plasmapheresis vizenyők keletkezésében a fenti factorokon kívül az első napokban történő beavatkozás nagyságát is tekintenünk, vagyis a nagymennyiségű vérvételeket és a bevitt nagymennyiségű *Locke*-oldatot, amelyek megbontják a vízanyagsere egyensúlyviszonyait.

Kísérleteink eredményeit összefoglalva, azt mondhatjuk, hogy a plasmapheresis útján, tehát extrarenalis úton létrejövő, hypoonkiás vizenyős állatok vesefunctiói, az urannal mérgezett állatok és az ugyancsak hypoonkiás vizenyős egyének vesefunctióival ellentétben teljesen normalisak, vagyis hígítani is, concentrálni is a rendes határok között tudnak.

Fenti kísérleteinkkel, úgy véljük, sikerült bizonyítanunk, hogy a vesebajos vizenyő keletkezésében a vese betegségének nagy szerepe van és nem lehet a vizenyők létrejöttét pusztán extrarenalis tényezőkkel magyarázni. A hypoproteinaemia, illetve hypoonkia magában véve, mint azt már Rusznyák hangsúlyozta, amennyiben a capillaris nyomás nem változik meg, csak vizenyőkészséget jelent s addig, amíg a vese egészséges és a felesleges folyadékot akadálytalanul ki tudja választani, nem jön létre vizenyő, csak abban az esetben, ha a szervezetet egyszerre nagymennyiségű folyadékkal árasztjuk el. A vese megbetegedése esetén, ha a vese nem tudja a bevitt folyadékot tökéletesen kiválasztani, már kisebbfokú hypoonkia is elégséges ahhoz, hogy vizenyő keletkezzék.

---

Felelős kiadó: Korányi András dr.

93792. — Athenaeum.

Felelős: Kárpáti Antal igazgató.







Az első félóránban tiszta Ringer, a 2. és 3. félóránban Ringer + 0.66 ccm (0.02 mg) aethylen oldat.	1 és 1/2	1/2 h mulva	2.9 mg% cukor	
		1	2.9	"
		1/2	2.8	"
Az első félóránban tiszta Ringer, a 2. és 3. félóránban Ringer + 3.3 ccm (0.1 mg) aethylen oldat.	1 és 1/2	1/2 h mulva	6.4	"
		1	6.3	"
		1/2	7.6	"
Az első félóránban tiszta Ringerrel, a 2. és 3. félóránban Ringer + 18 ccm (0.5 mg) aethylen oldat.	1 és 1/2	1/2 h mulva	5.8	"
		1	6.8	"
		1/2	8.6	"

Mint látható, tiszta Ringerrel átáramoltatott májnál a cukortermelés a második és harmadik periodusban jóval kisebb, mint az elsőben volt. Ezt egyébként *Issekutzék* (l. előbb) — sorozatos kísérleteik során — is így találták. Az aethylenel átáramoltatott májagnál viszont a cukortermelés a második és harmadik periodusban (tehát aethylen jelenlétében) nemhogy nem csökken, hanem — az aethylen koncentrációval arányosan — nő.

Végül megvizsgáltuk azt, hogy hogyan viselkedik a vér cukortartalma aethylen hatására. E célból két-két nyúlnak a vércukrárt meghatároztuk, azután kettőnek 1 ccm phys. NaCl-t, kettőnek pedig 1 ccm aethylenes NaCl-t (0.03 mg aethylen)adtunk intravenásan, majd egy óra, illetőleg 24 óra mulva újra vércukormeghatározást végeztünk:

Vércukor:

*phys. NaCl:*

	inj. előtt	1 óra mulva	24 óra mulva
I. sz. nyúl	120 mg%	127 mg%	126 mg%
II. " "	141 "	148 "	126 "

*aethylenes NaCl:*

III. sz. nyúl	139 "	150 "	116 "
IV. " "	190 "	177 "	147 "

Kísérleteinket nyolc napon át folytattuk, azonban az aethylen a továbbiakban sem volt kimutathatóan befolyással a vér cukortartalmára.

**Irodalom:** *Dr. Rapais Raymund:* Növények légköre. Természettudományi Közlöny 1100 füzet, 1939 október. — *R. Gane:* Nature 1934. II. 1008. — *K. A. Friede és M. K. Ebert:* Z. f. Krebsforschung Bd. 40, 431 (1934). — *Ebert és Matweev:* cit. Berichte über d. ges. Phys. u. Pharm. LXXXV 280. (1934). — *Shaw:* Austral J. exp. Biol. a. med. Sci. 13, 95 (1935) cit. Berichte über d. ges. Phys. u. Pharm. LXXXIX. 621 (1936). — *Fritz Kobel:* Lehrbuch des Obstbaus auf physiologischer Grundlage S. 188, Berlin 1931. — *A. Wohl és E. Glimm:* Biochem. Z. 27, 349 (1910). — *Brown:* Penn Dep Agr. Bull 58 (1899) cit. F. Kobel l. fent. — *Zemplén Géza:* Az enzimek és gyakorlati alkalmazásuk. Budapest, 1925. — *R. Willstätter és G. Schudel:* B. 51, 780 (1918). — *Issekutz B., Szende J., Novák E.* Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Értesítőjének Jakabházy professzor tiszteletére kiadott ünnepi száma 1937, 3. sz.

van a gyümölcserés folyamata alatt — csupán a diastase volt az, — és pedig kifejezetten csak a Witte diastase — melynek működése az aethylenel befolyásolható. Hogy egymagában a diastasera gyakorolt serkentő hatás megmagyarázza-e a gyümölcserés meggyorsítását, — vagy pedig van az aethylennek még más, eddig ki nem derített hatása is — azt nem tudjuk. Nem sikerült azt sem kideríteni, hogy serkentő hatását az aethylen miképpen fejti ki. Gondoltunk arra, hogy talán az aethylenben levő kettős kötést lehet a hatás okául felvenni, s megpróbáltuk ezt — indirekt úton — kísérletileg is bizonyítani. A keményítőemésztést vizsgáltuk Witte diastaseval, nem aethylen, hanem — az aethylenhez hasonló egyszerű, kettős kötést tartalmazó — allylalkohol jelenlétében, — teljesen azonos kísérleti körülmények között, — azonban az allylalkohol semmiféle hatást nem fejtett ki.

Kísérleteink másik részét az állati szervezet cukoranyagcsere forgalmának vizsgálata képezte, — aethylen jelenlétében. Elsősorban a glycogennek bontását figyeltük diastase hatására: kétszer 10—10 ccm 0.3%-os glycogent vettünk, kettőhöz 3 ccm deszt. vizet, kettőhöz pedig 3 ccm (0.13 mg) aethylenes deszt. vizet és kettőhöz-kettőhöz 1—1 ccm 0.2%-os Witte, ill. 0.5%-os Taka diastaset adtunk. A továbbiakban teljesen úgy jártunk el, ahogyan az a keményítővizsgálatainknál le van írva. Az aethylen a glycogen-bontásra — itt — semmiféle hatással nem volt:

Witte		Taka	
üres	aethylenes	üres	aethylenes
0': 20 mg% cukor	27 mg% cukor	22 mg% cukor	24 mg% cukor
15': 73	78	31	29
30': 85	94	31	34
60': 83	87	41	39

A további glycogenvizsgálathoz túlélő békamáját használtunk. A frissen kivett békamáját áramoltattuk át a vena portae-ba kötött kanülön keresztül, részben tiszta béka-Ringerrel, részben olyan béka-Ringerrel, melyben különböző koncentrációjú aethylen volt oldva. Az átáramoltatást *Issekutz B., Szende J., Novák E.* előírása szerint 50—50 ccm oldattal félórás periodusban hajtottuk végre, s a periodusok végén az oldatokból cukormeghatározást végeztünk (2 ccm-ből) Hagedorn-Jensen módszere szerint.

Tiszta Ringerrel:		½ h múlva: 6.9 mg% cukor	
I.	1	3.7	"
	1 és ½	4.7	"
	½	7.4	"
II.	1	4.0	"
	1 és ½	3.8	"

tartalma már csökken. Nem látszott tehát érdektelennek az aethylennek az invertázra gyakorolt hatását is vizsgálat tárgyává tenni. Az invertázt magunk állítottuk elő *Bertrand* (i. *Zemplén Géza*) szerint: 20 gr. élesztőt, 15 gr. homokot és 5 ccm vizet jól összedörzsöltünk, majd 40 ccm vízzel fél óráig állni hagytuk, centrifugáltuk, szűrtük; toluollal jégsekrényben eltartható.

10—10 ccm 1%-os sacharost (Merek) mértünk le, az egyikhez 3 ccm deszt. vizet, a másikhoz 3 ccm aethylenes (0.13 mg) deszt. vizet és mind a kettőhöz 1—1 ccm fenti invertáz-oldatot adtunk. A továbbiakban az előzőekhez hasonlóan jártunk el. Különbséget az üres és aethylenes elegyben lejátszódó reakciónál — bár az *Shaw* (l. előbb) vizsgálatai alapján esetleg várható volt — nem kaptunk:

	üres	aethylenes
0':	15 mg% cukor	24 mg% cukor
15':	113    "	120    "
30':	205    "	212    "
60':	269    "	272    "

A pektinvizsgálatokhoz pektinase gyanánt részben a *Wander*-gyár által előállított Lukullin-tablettát, részben Taka diastaset használtunk. A pektin leépítését *R. Willstätter* és *G. Schudel* előírása szerint a következő egyenlet értelmében:  $\text{CH}_2 \cdot \text{OH} \cdot (\text{CH} \cdot \text{OH})_4 \cdot \text{CH}_2\text{O} + \text{J}_2 + 3\text{NaOH} = \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \cdot (\text{CH} \cdot \text{OH})_4 \cdot \text{COONa} + 2\text{NaJ} + 2\text{H}_2\text{O}$ . jódfogyasztása alapján thio-sulfattal való titrálással határoztuk meg, a következő módon: 8 lombikba 0.3—0.3 gr. pektint mértünk, mindegyikhez hozzáadtunk 25 ccm deszt. vizet, négyhez még 3.3 ccm deszt. vizet, négyhez pedig aethylenes deszt. vízből 3.3 ccm-t (0.15 mg aethylen) és mindegyikhez 1—1 tabletta Lukullint. Azután azonnal majd egy óra, két óra és végül 16 óra múlva két-két (egy üres és egy aethylenes) lombik tartalmát lecentrifugáltuk, kipipetáztunk belőle 15 ccm-t, hozzámértünk 5 ccm n/10 jóddoldatot, 8 ccm n/10 NaOH-t, 15 percig állni hagytuk, majd kénsavval való savanyítás után 0.02 n  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -mal titráltuk a szabadonmaradt jódot:

	üres	aethylenes
	fogyott $\text{Na}_2 \text{S}_2 \text{O}_3$ ccm	
0h:	4.30	4.52
1h:	2.44	2.49
2h:	2.16	2.09
16h:	1.05	1.25

Különbséget az aethylenes és üres elegy között nem találunk. Taka diastaseval hasonló eredményt kaptunk.

Ha kísérleti eredményeinket áttekintjük, látjuk, hogy a sokféle faktor közül — melyeknek feltételezhetően szerepük

1 ccm 0.1% Taka diastase:

	üres	aethylenes
0':	138 mg% cukor	139 mg% cukor
15':	163       "	168       "
30':	195       "	195       "
60':	222       "	226       "

1 ccm 0.3%-os Witte diastase:

	üres	aethylenes
0':	66 mg% cukor	72 mg% cukor
15':	190       "	257       "
30':	262       "	332       "
60':	321       "	> 385       "

A hatás lényegében itt is ugyanaz volt, mint amit a keményítő cukorra való bontásának vizsgálatánál láttunk, hogy t. i. az aethylen a Taka diastase-ra itt is teljesen hatástalan maradt, míg a Wittenél — szintén az előbbihez hasonlóan — meggyorsította a cukorképződést; a feltűnő csak az, hogy kb. 5—6-szoros koncentrációban kellett alkalmazni a diastaset, hogy a dextrinből a megfelelő idő alatt kb. ugyanannyi cukor keletkezzék, mint a keményítőből. *A. Wohl* és *E. Glimm* mutatták ki, hogy különböző szénhydratok jelenlétében a diastase-nak keményítőbontó hatása csökken. Továbbá, hogyha — előzőleg amylaseval dextrinizált — keményítőre hatnak diastaseval, akkor annak bontóképességét a jelenlevő legcsekélyebb koncentrációjú maltose is erősen gátolja. Ezek szerint tehát a fenti jelenség, hogy t. i. a bontás sokkal lassabban megy, magyarázatát minden valószínűség szerint ebben leli.

A teljesség kedvéért megvizsgáltuk azt is, hogy miképpen bomlik a cukor élesztő hatására aethylen jelenlétében. 0.3%-os dextrose-oldatból 10—10 ccm-t mértünk; az egyikhez 3.3 ccm phys. sósvizet, a másikhoz 3.3 ccm aethylenes (0.1 mg. aethylen) sósvizet, majd mind a kettőhöz 2.5 ccm egészen híg élesztő-emulsiót adtunk. Tovább teljesen úgy jártunk el, mint ahogyan azt a keményítőbontásnál leírtuk. A többször megismételt vizsgálatok tanusága szerint az aethylen az élesztő hatását semilyen irányban sem befolyásolta:

	üres	aethylenes
0':	184 mg% cukor	173 mg% cukor
20':	101       "	95       "
40':	44       "	44       "
60':	15       "	18       "

*Brown* adatai szerint a gyümölcserés folyamata alatt a »redukáló cukor-tartalma a gyümölcsnek fokozatosan nő, míg a nyerscukor-tartalma csak addig nő, míg az érett állapotot eléri, a túlérlett állapotban levő gyümölcsnek a nyerscukor-



Mint látható, a Witte diastasenál az aethylen hatása annak concentratiójával egyenes arányban nő; 0.37 mg% aethylen kb. háromszorosára emeli, míg 1.02 mg% aethylen már kb. ötször hatásosabbá teszi a Witte diastaset. A Taka diastasenál számottevő különbség nincs s maga az aethylen szintén nem hatásos.

A keményítőnek cukorra való bontását — és az aethylennek a bontásra való hatását — a következőkben két phasisban is vizsgáltuk: a) mint első phasist: a dextrinizálást, azután pedig b) külön a dextrinnek cukorra való bontását néztük.

a) A dextrinizálást *Wohlgemuth* ismert eljárása szerint vizsgáltuk: 10—10 kémcsőbe 1—1 ccm phys. NaCl-t, illetőleg aethylenes phys. NaCl-oldatot adtunk, majd az első csőhöz 1 ccm diastase-oldatot; összekeverés után ebből 1 ccm-t a másodikba vittünk és így folytattuk végig. Végül mindegyikbe belemértünk 1—1 ccm 0.1%-os keményítőt. Félóraig 37 Celsius-fokos vízfürdőbe állítottuk; azután a dextrin, illetőleg keményítő jelenlétét pár csepp jóddal vizsgáltuk.

1. sor phys. sós víz

2. sor csővenként 0.01 mg aethylen-t tartalmazó sós víz  
Taka diastase (0.5%-os)

1. sorban: az 5. cső világosbarna, 6. sötétbarna 7. kék

2. sorban: a 6. cső világosbarna, 7. sötétbarna 8. kék

Witte diastase: (0.05%-os.)

1. sorban: 6. világosbarna. 7. sötétbarna. 8. kék.

2. sorban: 5. sötétbarna. 6. kék.

A fentiekből látható, hogy bár az aethylen a keményítő dextrinizálást észrevehetően befolyásolja, ez a hatás — legalább is a fenti concentrációs rendszerben — távolról sem olyan mérvű, mint amilyent az előbbi vizsgálatainkkal a Wittenél találtunk. A másik figyelemreméltó tény, hogy a kétféle diastasenál az aethylennek a hatása éppen ellentétes. mert amíg a Takánál az aethylen a dextrinizálást kissé elősegíti, addig a Witte-nél gátolja.

b) A dextrinvizsgálathoz a dextrint magunk állítottuk elő, mégpedig kétféleképpen: 1. keményítőt pár órán át 160—200 C-fokon tartottuk; 2. a keményítőhöz diastaset adtunk és addig emésztettük, míg a belőle kivett próbák jóddal már nem adtak kék színt; ekkor a dextrint alkohollal kicsaptuk, centrifugáltuk, szárítottuk. A kétféle úton nyert dextrin a kísérletek folyamán teljesen egyformán viselkedett. Az így nyert dextrin (1) 2%-os oldatából 10—10 ccm-t egy-egy lombikba mértünk, az 1.-höz hozzáadtunk 2 ccm dest. vizet, a 2.-hoz 2 ccm aethylen-t (0.09 mg.) és mindegyikhez a megfelelő diastase-oldatot. majd 37 C-fokos vízfürdőbe állítottuk. A cukormeghatározást a fentemlített kísérleti körülmények betartásával Hagedorn-Jensen módszere szerint végeztük. Kísérleti eredményeinkből két táblázatot alább közlünk:

telítsük aethylenel. Kísérleteinket ezekkel a telített aethylen oldatokkal végeztük. Aethylen tartamát időnként — bromometriás úton — meghatároztuk.

### *Aethylen hatása a diastaserá.*

A kísérletekhez részben Witte, részben Taka diastaset használtunk.

2%-os keményítőoldatból 10—10 ccm-t mértünk négy lombikba. Az 1. és 3.-hoz 2 ccm dest. vizet a 2. és 4.-hez 2 ccm (0.09 mg.) aethylen-t adtunk, továbbá az 1. és 2.-höz 1 ccm 0.1%-os Witte a 3. és 4.-hez 1 ccm 0.1%-os Taka diastase oldatokat. Mindegyikből azonnal kivettünk 1—1 ccm-t és — a ferment hatás megakadályozása végett — 5 percig 100 Celsius-fokos vízfürdőbe tettük. A többi lombikot ezalatt 37 Celsius-fokos vízfürdőbe helyeztük, majd 15', 30', 60' után 1—1 ccm-t kivettünk s úgy jártunk el mindegyikkel, mint az elsővel. Azután mindegyikből — Hagedorn-Jensen szerint — cukormeghatározást végeztünk. Eredményeinket a következő táblázatok mutatják:

Witte diastase (1 ccm 0.1%)				Taka diastase (1 ccm 0.1%)			
üres		aethylenes		üres		aethylenes	
0': 58 mg% cukor		70 mg% cukor		47 mg% cukor		62 mg% cukor	
15': 74	"	232	"	140	"	138	"
30': 298	"	409	"	215	"	214	"
60': 373	"	< 577	"	383	"	388	"

Amint látjuk, az aethylenhatást illetően a kétféle diastase-nál feltűnő különbség mutatkozik. Amíg ugyanis az aethylen a Witte diastase fermentáló hatását rendkívül erősen fokozza addig az a Taka diastaserá teljesen hatástalan marad. Ennek a jelenségnek magyarázatát adni egyelőre nem tudjuk.

Hogy az aethylen mennyisége szerepet játszik-e a diastase aktiválásában, annak eldöntésére a fentihez hasonló kísérletet végeztünk, azzal a különbséggel, hogy más és más mennyiségű aethylen-t adtunk az egyes lombikokhoz.

1 ccm 0.05%-os Witte	2 ccm aethylen (0.09 mg)	1 ccm 0.05% Witte + 1 ccm aethylen (0.045 mg)	1 ccm 0.05% Witte + 4 ccm aethylen (0.18 mg)
0': 27 mg% cukor	27 mg% cukor	38 mg% cukor	41 mg% cukor
15': 54	32	72	108
30': 56	29	111	211
60': 66	36	195	336

1 ccm 0.05 % Taka	1 ccm 0.05 % Taka + 1 ccm aethylen (0.045 mg)	1 ccm 0.05% Taka + 2 ccm aethylen (0.09 mg)	1 ccm 0.05 % Taka + 4 ccm aethylen (0.18 mg)
0': 48 mg% cukor	48 mg% cukor	48 mg% cukor	49 mg% cukor
15': 93	95	95	—
30': 106	138	139	143
60': 177	201	196	194

azt találta, hogy az aethylen gátlólag hat normális állati szervek növekedésére in vivo és in vitro is. Ugyancsak gátlólag hat — megállapításaink szerint — a *Kritschewski* és *Sinelnikow*-féle daganat növekedésére is. Daganatok, melyeket aethylenel kezeltek 50%-ban elvesztik a kultúrákban való növekedéskéességüket, rosszabbul implantálódnak, az inkubációs idejük megnyúlik és a daganat fejlődése lassúbb lesz. *Ebert* és *Matweev* sarcomás patkányokat kezeltek aethylenel. Ezeknek a patkányoknak — szemben a kontrollokkal — 18.8%-a teljesen gyógyult, a többinél a sarcoma növekedése csökkent és elhúzódott. Megemlítendő még *Shaw* vizsgálata, aki azt találta, hogy a nyers cukrot invertáló élesztő emulsio aethylenel való átáramoltatás után elveszti hatását. Kimutatta, hogy az aethylen nem fermentre, hanem a sejtre ható méreg.

Célunknak megfelelően, először is azokat a változásokat vettük figyelembe, melyek a gyümölcs érésekor a gyümölcsben bekövetkeznek és azokat a faktorokat, melyek e változások előidézésében döntő szerepet játszanak. Amíg azt látjuk, hogy az éretlen gyümölcs keményítőben igen gazdag, addig az érés folyamata alatt állandóan csökkenő keményítő az érett gyümölcsből csaknem teljesen hiányzik. Ezzel szemben a gyümölcs cukortartalma az érés ideje alatt megnő. (V. ö. *Fritz Kobel*.) Mivel az idevágó kísérletek — erre vonatkozólag — úgyszólván teljesen egybehangzó eredményeket hoztak (l. *F. Kobel*), kimondhatjuk, hogy a *gyümölcs keményítőtartalmanak változása az érés folyamatára jellemző*. Mivel a keményítőnek cukorra való alakítását a gyümölcsben jelenlévő diastase végzi, azért természetesen elsősorban az aethylennek diastasera gyakorolt hatását vizsgáltuk.

Érés alatt a gyümölcs sejtfalának középlamelláját alkotó pektinek oldható állapotba mennek át (l. *F. Kobel*), ami azután a túlérlett gyümölcsöknél a »lisztasedés«-hez vezet. Mivel ez is az éréssel együtt járó folyamat az aethylennek a pektinásra gyakorolt hatását szintén vizsgálat tárgyává tettük.

Feltételeztük, hogy az aethylen a cukoranyagcsere forgalmát az állati szervezetben is befolyásolja és ezért — részben in vitro, részben in vivo — ilyenértelmű kísérleteket is végeztünk.

### *Kísérleti rész.*

*Aethylen előállítása:* Az aethylen *Gattermann* leírása szerint aethylenbromidból állítottuk elő a következőképpen: 8 gr. zinkport alkoholban suspendáltunk és hozzáadtunk 30 ccm. jégecetét, majd választótölcsér segítségével cseppenként 37 gr.  $\text{CH}_2\text{Br}-\text{CH}_2\text{Br}$ -t. A fejlődő gázt víz felett, illetőleg phys. NaCl felett fogtuk fel és egy-egy gazometert csak félig töltöttünk meg gázzal, azután jól összeráztuk, hogy a vizet

# Különlenyomat a Magyar Orvosi Archivum 1941. évi XLII. kötet I. számából

---

*A m. kir. Horthy Miklós Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár.)*

## AZ AETHYLEN HATÁSA A KEMÉNYÍTŐ- ÉS PEKTIN- BONTÁSRA.

Írta: *Rusznyák István dr. és B. Hatz Ella dr.*

Az utóbbi évek során gyakran találkoztunk — különösen az amerikai irodalomban — munkákkal, amelyek a növények légkörével, az egyik növénynek a másikra gyakorolt hatásával foglalkoznak. Tapasztalat alapján ismert tény, hogy ha pl. egy későn érő (éretlen) almát egy korán érő alma mellé tesszünk, akkor az sokkal gyorsabban megéri, mint rendesen. (V. ö. Dr. *Rapaics Raymund.*) Ez és ehhez hasonló jelenségek arra indították a kutatókat, hogy közelebbi vizsgálat tárgyává tegyék azokat a gáznemű termékeket, melyeket érés közben a gyümölcs magából kilehel. *Gane R.* mutatta ki először, hogy az aethylen az a gáz, melyet a gyümölcsök termelnek s mely a fenti jelenségeket előidézi. El lehet képzelni, hogy milyen rendkívül aktívnak kell lennie az aethylennek, ha meggondoljuk, hogy egy alma által termelt és a környező levegőben igen erősen felhígult — minden valószínűség szerint nagyon kicsiny mennyiségű — aethylen még hatást tud kifejteni a közelben lévő gyümölcsre. E nagyfokú hatás magyarázatára többen feltételezték, hogy az aethylen gyümölcserlelő hormon.

Annak felderítésével, hogy az aethylen miképpen fejti ki hatását a növényekre — tudomásunk szerint — még nem foglalkoztak; az idevágó közlemények csupán a hatás tényének leírására szorítkoznak. A több irányban megnyilvánuló aethylen-hatás (pl. epinasztikus, csirázást gátló, stb.) közül minket különösen az érést gyorsító hatása érdekelt; ennek mechanizmusát kívántuk felderíteni és egyben megvizsgálni, hogy vajjon a növények érésakor bekövetkező változásnak megfelelő, állati szervezetben végbemenő folyamatokat aethylenel lehet-e befolyásolni és milyen mértékben. Erre vonatkozólag semmiféle irodalmi adatot nem találtunk *K. A. Friede* és *M. K. Ebert* vizsgálatai — bár nem tartoznak szorosan a mi vizsgálataink körébe — megemlítendők. *Friede* és *Ebert*

# Különlenyomat a Magyar Orvosi Archivum 1941. évi XLII. kötet I. számából

---

(A m. kir. Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati  
klinikájának közleménye. Igazgató: Rusznyák István ny.  
r. tanár.)

## KÜLÖNBÖZŐ IONOK HATÁSA AZ ASCORBINSAV KATALYTICUS OXYDATIOJÁRA.

Irta: Armentano Lajos dr. egy. magántanár.

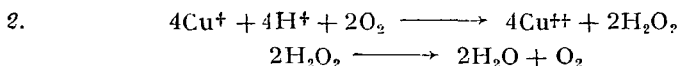
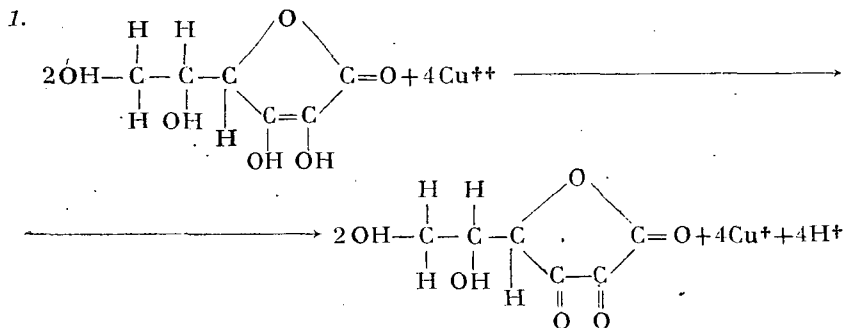
A C-vitamin tisztán való előállítása előtt már ismeretes volt, hogy a levegő oxygenje által gyorsan bomlik, amiáltal elveszti chemiai és biológiai tulajdonságait. Az ascorbinsav ezen spontan oxydatiojára vonatkozólag ellentétes vélemények uralkodtak. Tekintettel arra, hogy a növényi szövetekben az oxydatio sokkal lassabban következik be, tehát a C-vitamin itt sokkal stabilabb, mint vizes oldatban, arra gondoltak, hogy ezekben a növényekben védő anyagok vannak, amelyek a C-vitamin gyors oxydatioját gátolják. Mások viszont ezen növényekben az oxydase ferment hiányának tulajdonították a C-vitamin nagyobb stabilitását. Az utóbbi évek vizsgálatai azonban rámutattak arra, hogy az ascorbinsav spontán oxydatioja tulajdonképpen katalyticus oxydatio, amelyben legnagyobb szerepe egyes nehéz fémsóknak van, különösen a cupri és ferri ionoknak. Hess még a kristályos C-vitamin előállítása előtt rámutatott arra a lehetőségre, hogy a nehéz fémsóknak szerepük lehet a C-vitamin gyors bomlásában. Euler, Myrbäck és Larsson a C-vitamin oxygen felvevő képességét mérték különböző körülmények között és azt találták, hogy a cupri és ferri ionok erősen fokozzák a felvételt. Kellie és Zilva mutattak rá először arra, hogy az ascorbinsav abszolút tiszta destillált vízben oxygen jelenlétében sem autoxydabilis. Quarz üvegben tartva és háromszor dest. vízben oldva az ascorbinsavat az autoxydatio lényegesen csökkent, viszont 0.01 mg  $\text{CuCl}_2$  vagy  $\text{FeCl}_3$  hatására erősen fokozódott. Ugyanerre az eredményre jutottak Barron, Meio és Klempere. Ha ugyanis réz ionok jelenlétét sikerült kizárniok (pyrex üvegből készült Warburg csövek, paraffinozott edényben tartott oldatok stb.),

úgy 7.6 ph-ig az ascorbinsav oxygent nem vett fel. Ezen érték felett azonban már megindult az oxygen felvétel. 0.00002 mg  $\text{CuCl}_2$  azonban már savanyú közegben is megindította az ascorbinsav oxydatióját. Ezen oxydatio sebessége arányos a cupri ionok concentratiojával, amit a következő kísérletsorozat igazol (1. táblázat). Ugyanazon ascorbinsav mennyiség teljes oxy-

1. táblázat

Idő	50 mg ascorbinsav 50 cm <sup>3</sup> dest. vízben		
	+0.25 cm <sup>3</sup> m/10 $\text{CuCl}_2$	+0.5 cm <sup>3</sup> m/10 $\text{CuCl}_2$	+1.0 cm <sup>3</sup> m/10 $\text{CuCl}_2$
	(5.36 mg)	(10.72 mg)	(21.44 mg)
5'	8.4 mg	11.3 mg	16.7 mg
10'	10.7 »	12.5 »	17.4 »
15'	11.6 »	13.5 »	22.0 »
25'	13.5 »	19.6 »	23.5 »
35'	17.8 »	22.7 »	25.8 »
55'	21.2 »	27.5 »	38.0 »
75'	22.3 »	30.3 »	40.5 »
2h	—	—	50.0 »
3h	—	50.0 »	—
4h	50.0 »	—	—

datioja a jelenlevő réz ionok mennyiségével arányos idő alatt fejeződik be. Mindezen kísérletek alapján feltehető, hogy a réz a C-vitamin oxydatios folyamatában, mint katalysator szerepel. E folyamat *Barron, Meio és Klemperer* szerint a következőképpen megy végbe:



Számos kísérlet történt abban az irányban, hogy az ascorbinsav ezen katalitikus oxydatióját megakadályozzák. *Kellie és Zilva* szerint a  $\text{NaCN}$ , *de Caro* szerint a n/10  $\text{NaCl}$ , *Bezso-*

*noff* szerint a HCN, CO, fehérjék, bizonyos aminosavak és glutathion, *Giri* szerint a Napyrophosphát, *Leibovitz és Gugenheim* szerint a KCNS és KJ, *Lyman, Schultze és King* szerint a metaphosphorsav, *Wachholder* szerint a sulfosalicylsav és glutathion, *Klodt és Stieb* szerint 0.5—2.0%-os NaCl és cukoroldat hatnak gátlólag a katalyticus oxydatiora. Kétségtelenül ezen anyagok nagy része lassítja a reactio sebességét, azonban szövetekben és vizeletben pl. az oxydatio tökéletes megakadályozása eddig senkinek sem sikerült. Még azok az eljárások is, amelyek különböző savak segítségével különösen a ph alacsony segítségével igyekeztek stabilizálni a C-vitamint, csak bizonyos ideig hatások.

Békamájon végzett átáramoltatási kísérleteimmal kapcsolatosan feltűnt, hogy a béka Ringer-oldatban a C-vitamin aránylag hosszú ideig stabil marad. Míg egyszer dest. vízben az oxydatio azonnal megindul, addig a béka Ringerben csak 4—5 óra múlva, míg dest. vízben 24 óra múlva az ascorbinsav 34—46%-a, addig Ringer-oldatban csak 24—28%-a oxydalodott el. Természetesen rögtön felmerült az a kérdés, hogy a béka Ringerben melyik só gyakorol védő hatást ezen folyamatra. E célból a Ringer-oldatban előforduló sókból külön-külön azonos töménységű oldatokat készítettünk és vizsgáltuk az egyes sóoldatokban az ascorbinsav oxydatioját összehasonlítva a dest. vízben történő oxydatio gyorsaságával. Kiderült, hogy a NaCl oldatban történik a leglassabban. Minthogy azonban a béka Ringerben a NaCl a legconcentraltabb, megismételtük a fenti kísérletet m/10 KCl, CaCl<sub>2</sub>, NaCl, Na HCO<sub>3</sub>, sőt ezeken kívül még BaCl<sub>2</sub> és MgCl<sub>2</sub> oldatokban is. (2. táblázat.) Itt ismét

2. táblázat

Idő	100 mg ascorbinsav 100 cm <sup>3</sup> m/10					
	KCl	CaCl <sub>2</sub>	NaCl	BaCl <sub>2</sub>	MgCl <sub>2</sub>	Egyszer dest. víz
30'	1.3 mg	1.7 mg	∅	0.4 mg	1.3 mg	6.2 mg
1h	3.5 »	2.1 »	∅	0.9 »	3.1 »	6.7 »
2h	5.0 »	3.5 »	∅	1.8 »	4.4 »	12.9 »
4h	8.0 »	5.8 »	∅	5.7 »	6.8 »	14.4 »
15h	30.0 »	18.3 »	4.4 mg	25.9 »	26.3 »	39.0 »
18h	33.9 »	20.0 »	8.0 »	28.5 »	28.1 »	47.3 »
25h	43.7 »	25.0 »	11.1 »	38.0 »	37.0 »	51.3 »

a NaCl gyakorolta a legerősebb védő hatást, azonban most már a K és CaCl<sub>2</sub> oldatokban is lassabb lett az oxydatio, mint a dest. vízben, holott a béka Ringer-oldatnak megfelelő concentratióban a KCl még fokozta is az oxydatiot a dest. vízhez viszonyítva. Ezen jelenség tehát arra mutatott rá, hogy a sóoldatok másképpen viselkednek kis és nagy concentratióban és töménységük szerint befolyásolják az ascorbinsav katalyti-



cus oxydatioját. Ezért vizsgálat tárgyává tettük, hogy különböző concentratioju NaCl oldatban hogyan viselkedik az oxydatio sebessége.

100—100 mg ascorbinsavat 300—500 ccm-es nyitott főzőpohárban 100 ccm m/10, m/5, m/2, m és 2/m NaCl-ban oldotunk fel és különböző időközökben vizsgáltuk az oldat (2—2 ccm-ét) redukáló képességét n/100 jod, illetőleg kisebb mennyiségű ascorbinsavnál, dichlorphenol-indophenollal szemben.

E kísérleti sorozatból kiderült (3. táblázat, hogy az ascorbinsav m/2, m és 2m oldatokban — annak dacára, hogy teljesen nyitott edényben, világos helyen tartottuk, 24 óra múlva sem változott az oldat concentratioja. (3. táblázat.) Ezzel

3. táblázat

Idő	100 mg ascorbinsav 100 cm <sup>3</sup>				
	m/10 NaCl	m/5 NaCl	m/2 NaCl	m/1 NaCl	2 m NaCl
1h	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
2h	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
3h	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
8h	9.4 mg	3.1 mg	Ø	Ø	Ø
9h	9.4 »	3.1 »	Ø	Ø	Ø
24h	25.6 »	10.0 »	Ø	Ø	Ø
4 nap	72.2 »	59.0 »	Ø	Ø	Ø
6 »	103.0 »	100.0 »	Ø	Ø	Ø

szemben m/10 és m/5 NaCl oldatban már 6—8 óra múlva megindult az oxydatio, 4 nap múlva az eredeti mennyiség 72.4%, ill. 59%, 6 nap múlva pedig tökéletesen eloxydalodott; m/2, m/1 és 2m oldatokban még 28 nap múlva sem indult meg az oxydatio. (Mint hogy az edények nyitva állottak, a párolgás kö-

4. táblázat

Idő	100 mg ascorbinsav 100 cm <sup>3</sup> m/10						
	NaCl	NaNO <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	NaF	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Egyszer dest. víz
1h	Ø	0.9 mg	3.5 mg	3.5 mg	4.0 mg	1.3 mg	2.6 mg
1.5h	Ø	5.3 »	6.2 »	7.6 »	8.0 »	5.5 »	5.8 »
2.5h	0.4 mg	8.0 »	8.9 »	9.8 »	11.6 »	7.1 »	7.5 »
6.5h	7.5 »	11.3 »	18.7 »	22.3 »	19.1 »	16.5 »	16.0 »
7.5h	8.9 »	22.3 »	23.6 »	29.4 »	24.5 »	23.2 »	20.9 »
24.0h	33.9 »	44.4 »	50.4 »	70.0 »	47.8 »	59.3 »	44.8 »

Hálás köszönetet mondok a Chinoin-gyárnak, hogy ascorbinsavat por alakban (Vitaplex C) volt szíves kísérleteimhez rendelkezésmre bocsátani.

vetkeztében természetesen az oldat folyton koncentrálódott és ezzel arányosan az ascorbinsav töménysége is növekedett.) Tehát  $m/2$  és ennél töményebb  $\text{NaCl}$  oldat tökéletesen megvédi az ascorbinsavat a katalyticus oxydatiótól. Hogy ez tényleg így van, azt oly módon bizonyítottuk be, hogy a fenti kísérleteket megismételtük különböző mennyiségű  $\text{CuCl}_2$  hozzáadásával. (4. táblázat.) Ezek szerint  $m/1$  cc-u  $\text{NaCl}$  még 0.05—0.10 mg  $\text{CuCl}_2$  katalyticus hatását is képes kivédeni; 5.4 mg réz hatását pedig annyira lassítja, hogy míg egyszer dest. vízben 50 mg ascorbinsav ezen rézmennyiség hatására már 4 óra alatt eloxydalódik, addig  $m/1$   $\text{NaCl}$  oldatban ez csak 24—32 óra múlva következik be.

Annak kiderítésére, hogy a Na vagy a Cl ionok okozzák ezen gátló hatást, külön kísérleti sorozatban  $m/10$  oldatban a különböző anionok hatását vizsgáltuk a katalyticus oxydatiora. (4. táblázat.) A minket elsősorban érdeklő  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  és  $\text{NaNO}_3$ -ról kiderült, hogy különösebb gátló hatásuk nincs. A  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  és  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -ban létrejövő gyors oxydatio nem szorúl különösebb magyarázatra. Feltűnő azonban a  $\text{NaF}$  igen erős oxydatiot gyorsító hatása.

Ezek szerint tehát nem a Na, hanem a Cl ionok gyakorolnak gátló hatást az ascorbinsav oxydatiojára. Hogy ez tényleg így van, azt igazolják  $m/1$   $\text{CaCl}_2$ ,  $m/1$   $\text{KCl}$  és  $m/1$   $\text{NaCl}$ -al végzett összehasonlító vizsgálatok. Ilyen concentratióban ugyanis már a  $\text{CaCl}_2$  és  $\text{KCl}$  is gátló hatást gyakorol a katalyticus oxydatiora. (5 táblázat.)

5. táblázat

Idő	100 mg ascorbinsav 100 cm <sup>3</sup>			
	$m/1$ $\text{Ca Cl}^*$	$m/1$ $\text{Na Cl}^*$	$m/1$ $\text{K Cl}^*$	Egyszer dest. víz
1h	Ø	Ø	Ø	2.6 mg
2h	Ø	Ø	Ø	5.8 »
3h	Ø	Ø	Ø	9.0 »
7h	Ø	Ø	Ø	16.0 »
9h	Ø	Ø	Ø	23.0 »
1 nap	Ø	Ø	Ø	44.8 »
4 »	Ø	Ø	Ø	100.0 »
7 »	Ø	Ø	Ø	—

\* Ugyanezek voltak az eredmények 0.05—0.1 mg  $\text{CuCl}_2$  hozzáadása után is.

Ezekben az oldatokban oldva nyitott edényben tartva sem lehetett az ascorbinsav concentratio csökkenését kimutatni, sőt a  $\text{CaCl}_2$  0.25 ccm  $m/10$   $\text{CuCl}_2$  katalysáló hatásával szemben aktívabbnak bizonyult, mint pl. a  $\text{NaCl}$ . (6. táblázat.)

6. táblázat

Idő	50 mg ascorbinsav 50 cm <sup>3</sup>			
	Egyszer dest. víz	m/, Na Cl	m/, Ca Cl <sub>2</sub>	m/, K Cl
	+ 0.25 cm <sup>3</sup> m/, Cu Cl <sub>2</sub>			
15'	8.4 mg	—	—	—
30'	17.0 »	1.2 mg	1.2 mg	1.8 mg
1h	22.0 »	1.2 »	1.5 »	1.8 »
2h	40.1 »	2.4 »	1.5 »	4.2 »
4h	50.0 »	—	—	—
16h	—	28.1 »	23.7 »	38.0 »
24h	—	42.5 »	36.0 »	49.1 »

Bezssonoff vizsgálatai szerint az ascorbinsav oxydatiójának foka fordított arányban áll a kezdeti concentratioval, ami megfelelt az általa friss oldatokban végzett potentialméréseknek. Ez annyit jelent, hogy a C-vitamin kis mennyiségben sokkal oxydabilisabb, mint concentralt oldatban. Minthogy említett kísérleteinket 0.1%-os ascorbinsav oldattal végeztük, szükséges volt ellenőrizni, hogy kisebb töménységű oldatokban is fennáll-e a m/l NaCl, KCl és CaCl<sub>2</sub> oxydatiót gátló hatása. Tekintettel arra, hogy 0.1‰-es ascorbinsav oldatban sem lehetett napokon keresztül veszteséget kimutatni, tehát m/l, 2m NaCl, KCl és CaCl<sub>2</sub> oldatok gátló hatása független az ascorbinsav concentratiojától.

Hogyan fejtik ki hatásukat az említett sóoldatok? Ismeretes, hogy Brönsted a chemiai kinetikában használatos  $k$  állandót három tényezőre bontja, azaz  $k = k_r \cdot F$ , ahol  $k_r$  reactiót jellemző, de a közegtől független,  $k_m$  a közeget jellemző és a reactiótól független állandót jelenti, míg  $F$  a kinetikai activitási tényező. Neutralis sóknak a sebességi állandó értékére gyakorolt hatása lehet közeghatás, kinetikai sóhatás és katalysis. (Kiss Á.) A kinetikai sóhatás lehet első és másodlagos. Az elsődleges sóhatást a változó  $F$  tényezővel vesszük számításba. A másodlagos kinetikai sóhatás abban áll, hogy a neutralis sók chemiai egyensúlyok eltolása révén megváltoztatják a ható anyagok concentratioját. Végül katalysis alatt jelen esetben azokat a jelenségeket értjük, amelyeknél a neutralis sók hatása nem a felsorolt tényezők megváltoztatásában áll. Hogy ebben az esetben a neutralis sók hogyan fejtik ki hatásukat, azt annál nehezebb megállapítani, mint hogy tömény sóoldatokról van szó, amikor is sokkal bonyolultabbak a viszonyok, mint híg oldatok esetén. Az utóbbi esetben ugyanis feltehető, hogy a neutralis sók kis mennyisége a közeget nem változtatja meg olyan mértékben, hogy ezáltal a  $k_m$  is megváltoznék, vagyis ilyen módon a  $k_r \cdot k_m = k_o$  szor-

zat értéke is állandó marad. Tömény sóoldatokban mindenkéltől számolni kell a közeg és elsődleges kinetikai sóhatással, de majdnem mindig szerepel a másodlagos kinetikai sóhatás is, amit ilyenkor nagyon nehéz számításba venni. Emellett a közeg elektrosztatikus erőtere bő alkalmat ad a fizikai katalysis számára is. Még ha a fizikai katalysistól és a másodlagos kinetikai sóhatástól el is tekintünk, akkor is maradna az elsődleges kinetikai sóhatás és közeghatás, melynek kísérleti szétválasztása egyelőre megoldhatatlan probléma. Míg híg vizes oldatokban az elsődleges sóhatást a Brönsted-féle elmélet alapján a specifikus ionhatás bizonytalanságával ki tudjuk számítani, addig tömény sóoldatokban ez sem megy. Concentralt sóoldatokban annyira változik az egyes ionok aktivitási tényezője, hogy az egy átfogó elmélet alapján nem adható meg. De tegyük fel, hogy a kinetikai aktivitási tényező minden concentratioiban használható a kinetikai sóhatás pontos mértékének kiszámítására, ez esetben az várható, hogy a kinetikai sóhatás ellentétes előjelű lesz híg, illetőleg tömény sóoldatokban. Így + sóhatást mutató reactioknál a híg oldatokban észlelhető gyorsítást tömény sóoldatokban lassításnak kellene felváltania. Éppen ellenkezők lennének a viszonyok — sóhatást mutató reactioknál. Ennek magyarázata az, hogy az *ionok aktivitási tényezői* másként viselkednek híg, mint tömény oldatokban. Híg oldatokban csökken, míg tömény oldatokban nő az aktivitási tényezők értéke. Sajnos, a közeghatásnak sem az előjelére, sem a nagyságára nézve elméleti alapon sem tudunk semmit.

Az elmondottak rávilágítanak kísérleteim helyes értelmezésére. Az elmondott jelenségek úgy foghatók fel, mint a neutralis sóknak az ascorbinsav és  $O_2$  között lezajló reactiona kifejtett hatásának. Minthogy ez a hatás változik aszerint, hogy kis vagy nagy concentratioval van dolgunk, kis concentratioiban +, nagy concentratioiban — volt a sóhatás, valószínűnek tartom, hogy *jelen esetben kinetikai sóhatással van dolgunk*, bár az elmondottak rávilágítottak e kérdés eldöntésének nehézségeire. Lehetséges azonban, hogy híg oldatokkal végzett kísérletek megoldják majd ezt a problémát is.

A neutralis sóknak a C-vitamin katalyticus oxydatiojára kifejtett hatásának ismerete számos gyakorlati és elméleti kérdést vet fel, így a neutralis sok szerepe a vérben, vizeletben, a neutralis sók hatása az oxydase fermentre stb. Mindezekre a problémákra más alkalommal térek ki.

**Irodalom:** *Barron, Meio and Klemperer: J. of biol. Chem.* 112. 625. 1936. 116. 563. 1936. — *Bezssonoff et Wolosyn: C. r. Soc. Biol. Paris.* 125. 584. 1937. *Zbl.* 91. 604. 1937. — *de Caro u. Giant: Z. physiol. Chem.* 228. 13. 1934. — *Euler, Myrbäck u. Larsson: Z. physiol. Chem.* 217. 1. 1933. — *Giri. cit. Klodt és Stieb után. — Hess, Boston: Med. Surg. J.* 187. 101. 1922. — *Kellie and Zilva:*

Biochem. J. 29, 1928. 1935. — *Klodt u. Stieb, Naunyn-Schmiedeberg's A.*: 188. 21. 1937, 190. 341. 1938. — *A. Kiss*: M. chem. folyóirat. 37. évf. 21. — *A. Kiss*: Acta Chem. Min. et Phys. Tom. 1. F. 2. — *Leibowitz u. Guggenheim*: Z. f. Vitaminf. 8. 1. 1938. — *Lyman u. Schultze a. King*: J. of biol. Chem. 118. 757. 1937. — *Wachholder u. Okrent*: Biochem. Z. 306. 6. 1940.

---

# BIOCHEMISCHE ZEITSCHRIFT

UNTER MITWIRKUNG  
ZAHLEICHER FACHGENOSSEN

HERAUSGEGEBEN  
VON  
**W. GRASSMANN**  
DRESDEN

---

*Sonderabdruck aus 307. Band, 4. Heft*

---

L. Armentano:  
**Die Wirkung verschiedener Ionen  
auf die katalytische Oxydation der Ascorbinsäure**



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1941

Die

# Biochemische Zeitschrift

erscheint zwanglos in Heften, die in kurzer Folge zur Ausgabe gelangen; je sechs Hefte bilden einen Band. Der Preis des Bandes beträgt RM 28.—.

In der Regel können Originalarbeiten nur Aufnahme finden, wenn sie nicht mehr als 1½ Druckbogen umfassen. Sie werden mit dem Datum des Eingangs versehen und der Reihe nach veröffentlicht, sofern die Verfasser die Korrekturen rechtzeitig erledigen. — Kurze Mitteilungen wichtigen Inhalts können außerhalb der Reihenfolge des Einlaufdatums abgedruckt werden, wenn sie den Raum von 1–2 Druckseiten nicht überschreiten. — Abhandlungen polemischen Inhalts werden nur dann zugelassen, wenn sie eine tatsächliche Richtigstellung enthalten und höchstens zwei Druckseiten einnehmen.

Manuskriptsendungen sind an den Herausgeber:

Herrn Prof. Dr. W. Grassmann, Dresden 24, Wielandstraße 2,

zu richten.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Die Autoren erhalten eine *Fahrenkorrektur*. Revisionen können nur ausnahmsweise verfolgt werden und verursachen oft eine Zurückstellung der Mitteilung. Auf Wunsch der in weit entfernten oder überseeischen Ländern wohnenden Mitarbeiter wird die Korrektur ihrer Abhandlung hier gelesen, wodurch ein beschleunigtes Erscheinen ermöglicht wird.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von RM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchst-falle RM 30.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht, und zwar bis zum 31. Dezember desjenigen Kalenderjahres, das auf das Jahr des Erscheinens folgt. Hieraus ergibt sich, daß grundsätzlich nur Arbeiten angenommen werden können, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichten der Autor sich verpflichtet.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich. Weitere 160 Exemplare werden, falls bei Rücksendung der 1. Korrektur bestellt, gegen eine angemessene Entschädigung geliefert. Darüber hinaus gewünschte Exemplare müssen zum Bogennettopreise berechnet werden. Mit der Lieferung von Dissertationsexemplaren befaßt sich die Verlagsbuchhandlung grundsätzlich nicht; sie stellt jedoch den Doktoranden den Satz zur Verfügung zwecks Anfertigung der Dissertationsexemplare durch die Druckerei.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer  
Berlin W 9, Linkstraße 22/24.

## 307. Band

## Inhaltsverzeichnis

## 4. Heft

<b>Schneider, Ferdinand, und Emmi Graf.</b> Zur Kenntnis der Peptidasen. I. Mitteilung: Dipeptidase aus Aminopolypeptidase	Seite 249
<b>Hegyí, Alexander, und Paul Kézdi.</b> Über das Verhalten der molaren Konzentration und des Reservealkaligehaltes des Blutes skorbutkranker Meerschweinchen	257
<b>Ujsághy, Paul.</b> Einfache Methode zur quantitativen Bestimmung aller Eiweißfraktionen und des Gesamteiweißgehaltes im normalen und pathologischen Liquor	264
<b>Armentano, L.</b> Die Wirkung verschiedener Ionen auf die katalytische Oxydation der Ascorbinsäure	270
<b>Knobloch, Heinrich.</b> Über die Umwandlung von Acetaten durch <i>Aspergillus niger</i> in submerser Kultur	278
<b>Knobloch, Heinrich, und Hans Mayer.</b> Über die Bildung von d-Glucon-, d-Mannon- und d-Galaktonsäure durch <i>Aspergillus niger</i> in Schüttelkultur	285
<b>Bernhauer, K., A. Iglauer und H. Knobloch.</b> Über die Säurebildung aus Zucker durch <i>Aspergillus niger</i> . IX. Mitteilung: Sporenlagerung und Säurebildung	293
<b>Bernhauer, K., A. Iglauer und H. Knobloch.</b> Über die Säurebildung aus Zucker durch <i>Aspergillus niger</i> . X. Mitteilung: Der Einfluß der Zuckersorte auf die Citronensäurebildung	298
<b>Kröner, Waldemar, und Wilhelm Völksen.</b> Über die Verteilung der titrimetrisch bestimmbar Ascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure in der Kartoffelknolle	307
<b>Yamafuji, K., M. Mukae und R. Ryushi.</b> Über die Sauerstoffaktivierung durch feste Grenzflächen	314
<b>Marquardt, Peter.</b> Über die Stabilisierung von Curarelösungen (Curaril)	320
<b>Weitnauer, Helmut, Werner Grüning und Edgar Wöhlisch.</b> Blutgerinnung und Kochsalzkonzentration	325
<b>Steiner, Maximilian.</b> Zur Verwendung von Permutit bei Stoffwechselversuchen mit Mikroorganismen. (Vorläufige Mitteilung)	330





# Die Wirkung verschiedener Ionen auf die katalytische Oxydation der Ascorbinsäure.

Von

L. Armentano.

(Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ung. Horthy-Miklós-Universität in  
Szeged, Ungarn).

(Eingegangen am 4. Dezember 1940.)

Bevor es noch gelungen war, Vitamin C rein herzustellen, wußte man schon, daß dieses durch den Luftsauerstoff rasch angegriffen wird, wodurch es seine chemischen und biologischen Eigenschaften einbüßt. Über die Ursache dieser spontanen Oxydation der Ascorbinsäure gingen die Meinungen auseinander. Da die Oxydation in pflanzlichen Geweben bedeutend langsamer vor sich geht — Vitamin C hier also stabiler erscheint als in der wässrigen Lösung —, nahm man das Vorhandensein von Schutzstoffen in diesen Pflanzen an, durch die die rasche Oxydation des Vitamins C gehemmt werde. Nach einer anderen Ansicht wurde die stärkere Stabilität des Vitamins C einem Mangel an Oxydase in diesen Pflanzen zugeschrieben. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigten, daß es sich bei der spontanen Oxydation der Ascorbinsäure eigentlich um eine katalytische Oxydation handelt, bei der gewisse Schwermetallsalze die Hauptrolle spielen; insbesondere kommen dabei Cupri- und Ferri-Ionen in Betracht. *Hess* wies — noch vor der Darstellung von kristallisiertem Vitamin C — auf die Möglichkeit hin, daß die Schwermetallsalze bei der raschen Spaltung des Vitamins C eine Rolle spielen könnten. *Euler*, *Myrbäck* und *Larsson* bestimmten die Sauerstoff-Aufnahmefähigkeit des Vitamins C unter verschiedenen Bedingungen und fanden, daß diese durch Kupferionen stark gesteigert werde. *Kellie* und *Zilva* machten als erste darauf aufmerksam, daß Ascorbinsäure in vollkommen reinem destilliertem Wasser auch in Sauerstoffgegenwart nicht autoxydierbar sei. Wird Ascorbinsäure in dreimal destilliertem Wasser gelöst und in einem Quarzglas aufbewahrt, dann zeigt sie eine wesentlich verringerte Autoxydation, während die Einwirkung von 0,01 mg  $\text{CuCl}_2$  oder  $\text{FeCl}_3$  dieselbe bedeutend verstärkt. Zu demselben Ergebnis gelangten *Barron*, *Meio* und *Klemperer*. Sobald sie nämlich die Gegenwart von Kupferionen ausschließen konnten (*Warburg*-Röhrchen aus Pyrexglas, Lösungen in Gefäßen mit Paraffinverschluß usw.), kam es erst bei  $p_{\text{H}}$ -Werten über 7,6 zu einer Sauerstoffaufnahme durch die Ascorbinsäure. In Gegenwart von 0,00002 mg  $\text{CuCl}_2$  kommt jedoch die Oxydation der

Ascorbinsäure auch im sauren Medium in Gang, und zwar in einer Geschwindigkeit, die im geraden Verhältnis zur Konzentration der Cupri-Ionen steht, wie aus der folgenden Versuchsreihe hervorgeht (s. Tabelle I). Die zur vollständigen Oxydation gleicher Ascorbinsäuremengen notwendige Zeit steht im geraden Verhältnis zur Menge der vorhandenen Kupferionen. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse darf man demnach annehmen, daß das Kupfer bei der Oxydation des Vitamins C die Rolle eines Katalysators spielt. Dieser Vorgang verläuft nach *Barron*, *Meio* und *Klemperer* folgendermaßen:

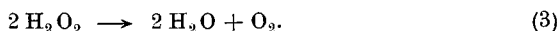
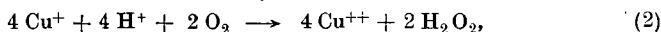
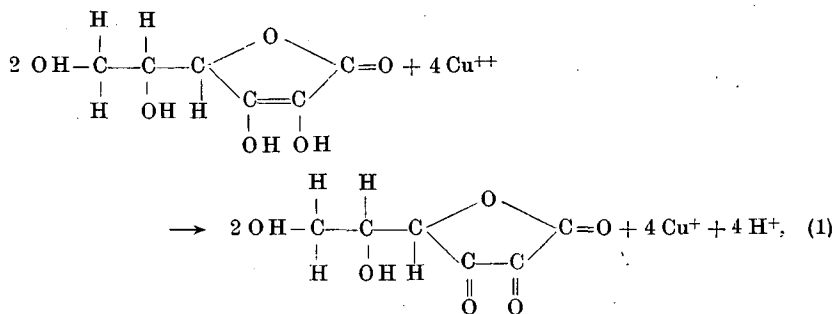


Tabelle I.

50 mg Ascorbinsäure in 50 ccm Aqua dest.				50 mg Ascorbinsäure in 50 ccm Aqua dest.			
Zeit	+ 0,25 ccm m/10 Cu Cl <sub>2</sub> (5,36 mg)	+ 0,5 ccm m/10 Cu Cl <sub>2</sub> (10,72 mg)	+ 1,0 ccm m/10 Cu Cl <sub>2</sub> (21,44 mg)	Zeit	+ 0,25 ccm m/10 Cu Cl <sub>2</sub> (5,36 mg)	+ 0,5 ccm m/10 Cu Cl <sub>2</sub> (10,72 mg)	+ 1,0 ccm m/10 Cu Cl <sub>2</sub> (21,44 mg)
	oxydierte Ascorbinsäuremenge				oxydierte Ascorbinsäuremenge		
5'	8,4 mg	11,3 mg	16,7 mg	55'	21,2 mg	27,5 mg	38,0 mg
10	10,7 „	12,5 „	17,4 „	75	22,3 „	30,0 „	40,5 „
15	11,6 „	13,5 „	22,0 „	2 h	—	—	50,0 „
25	13,5 „	19,6 „	23,5 „	3	—	50,0 „	—
35	17,8 „	22,7 „	25,8 „	4	50,0 „	—	—

Von vielen Seiten wurden Versuche ausgeführt, die die Verhinderung der katalytischen Oxydation der Ascorbinsäure zum Gegenstand hatten und den verschiedensten Stoffen wurde eine Hemmung der katalytischen Oxydation zugeschrieben, so von *Kellie* und *Zilva*: NaCN; *de Caro*: n/10 NaCl; *Bezssonoff*: HCN, CO, Eiweißverbindungen, gewissen Aminosäuren und Glutathion; *Giri*: Natriumpyrophosphat; *Leibowitz* und *Guggenheim*: KCNS und KJ; *Lyman*, *Schultze* und *King*: Metaphosphorsäure; *Wachholder*: Sulfosalicylsäure und Glutathion;

*Klodt* und *Stieb*: 0,5 bis 2,0 % NaCl und Rohrzucker. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird zweifellos durch einen großen Teil der aufgezählten Stoffe vermindert, die vollständige Verhinderung der Oxydation in den Geweben, im Harn usw. ist aber bisher noch niemals gelungen. Auch jene Verfahren, die den Zweck verfolgen, das Vitamin C mit Hilfe verschiedener Säuren bzw. durch niedrige  $p_H$ -Werte zu stabilisieren, erwiesen sich als bloß kurze Zeit wirksam.

Anläßlich von Versuchen, die die Durchströmung der Froschleber zum Gegenstand hatten, fiel uns auf, daß das Vitamin C in der Frosch-Ringerlösung verhältnismäßig lange stabil blieb, d. h. 4 bis 5 Stunden, während die Oxydation in einmal destilliertem Wasser sofort einsetzt; außerdem wurden in 24 Stunden bloß 24 bis 28 % der Ascorbinsäure oxydiert, in destilliertem Wasser hingegen 34 bis 46 %. Um zu klären, welches der in unserer Ringerlösung vorhandenen Salze eine Schutzwirkung ausübe, bereiteten wir von jedem der darin enthaltenen Salze je eine Lösung gleicher Konzentration und verglichen die in den einzelnen Salzlösungen ablaufende Oxydation der Ascorbinsäure mit der Geschwindigkeit der Sauerstoffaufnahme in destilliertem Wasser. Es zeigte sich, daß die Oxydation in der NaCl-Lösung am langsamsten vor sich geht. Da jedoch NaCl in der Ringerlösung die stärkste Konzentration aufweist, wiederholten wir den Versuch noch mit folgenden Lösungen: m/10 KCl, CaCl<sub>2</sub>, NaCl, NaHCO<sub>3</sub>, ferner BaCl<sub>2</sub> und MgCl<sub>2</sub> (Tabelle II).

Tabelle II.

Zeit	100 mg Ascorbinsäure in 100 ccm m/10					
	K Cl	Ca Cl <sub>2</sub>	Na Cl	Ba Cl <sub>2</sub>	Mg Cl <sub>2</sub>	
	oxydierte Ascorbinsäuremenge					
30'	1,3 mg	1,7 mg	θ	0,4 mg	1,3 mg	6,2 mg
1 h	3,5 "	2,1 "	θ	0,9 "	3,1 "	6,7 "
2	5,0 "	3,5 "	θ	1,8 "	4,4 "	12,9 "
4	8,0 "	5,8 "	θ	5,7 "	6,8 "	14,4 "
15	30,0 "	18,3 "	4,4 mg	25,9 "	26,3 "	39,0 "
18	33,9 "	20,0 "	8,0 "	28,5 "	28,1 "	47,3 "
25	43,7 "	25,0 "	11,1 "	38,0 "	37,0 "	51,3 "

Auch hier übte NaCl die stärkste Schutzwirkung aus, doch ging auch in den KCl- und CaCl<sub>2</sub>-Lösungen die Oxydation langsamer vor sich als im destillierten Wasser; in der der Ringerlösung entsprechenden Konzentration wurde allerdings die Oxydation durch die KCl-Lösung im Vergleich zu jener in destilliertem Wasser gesteigert. Die hier beschriebenen Erscheinungen weisen demnach darauf hin, daß Salzlösungen bei niedriger bzw. starker Konzentration ein jeweils anderes Verhalten zeigen und daß die katalytische Oxydation der Ascorbinsäure

durch die Salzkonzentration beeinflusst wird. Wir untersuchten weiter die Geschwindigkeit der Oxydation in NaCl-Lösungen verschiedener Konzentration.

Bei diesem Versuche wurden je 100 mg Ascorbinsäure in 300 bis 500 ccm fassenden Bechergläsern in je 100 ccm der m/10, m/5, m/2, m/1 und 2 m NaCl-Lösungen gelöst und die Reduktionsfähigkeit der Lösungen (je 2 ccm) zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Als Indikator diente n/100 Jod bzw. bei kleineren Ascorbinsäuremengen Dichlorphenolindophenol.

[Die zu den Versuchen verwendete Ascorbinsäure wurde uns in Pulverform („Vitaplex C“) durch die Firma „Chinoïn“-Budapest in zuvorkommender Weise zur Verfügung gestellt.]

Tabelle III.

Zeit	100 mg Ascorbinsäure in 100 ccm				
	m/10 NaCl	m/5 NaCl	m/2 NaCl	m/1 NaCl	2 m NaCl
	oxydierte Ascorbinsäuremenge				
1h	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
8	9,4 mg	3,1 mg	0	0	0
9	9,4 „	3,1 „	0	0	0
24	25,6 „	10,0 „	0	0	0
4 Tage	72,2 „	59,0 „	0	0	0
6 „	100,0 „	100,0 „	0	0	0

Obwohl die vollkommen offenen Gefäße an einem vor Licht ungeschützten Ort aufgestellt worden waren, kam es bei diesen Versuchen in den m/2-, m/1- und 2 m-NaCl-Lösungen in 24 Stunden zu keiner Änderung der Ascorbinsäurekonzentration (Tabelle III); in den m/10- und m/5-NaCl-Lösungen hingegen hatte die Oxydation schon in 6 bis 8 Stunden eingesetzt, in 4 Tagen waren 72,4 bzw. 59 % der ursprünglichen und in 6 Tagen die ganze Menge vollkommen oxydiert. In den m/2-, m/1- und 2 m-Lösungen hatte die Oxydation auch in 28 Tagen noch nicht begonnen (da die Gefäße offen standen, stieg infolge der Verdunstung die Konzentration der Lösung allmählich an, in demselben Maße nahm auch die Konzentration der Ascorbinsäure allmählich zu). *NaCl-Lösungen von der Konzentration m/2 oder noch mehr sind demnach imstande, die Ascorbinsäure vor der katalytischen Oxydation vollkommen zu schützen.* Um die Richtigkeit dieser Ergebnisse noch deutlicher zu beweisen, wiederholten wir diese Versuche, wobei den Lösungen noch  $\text{CuCl}_2$  in verschiedenen Mengen beigemischt wurde. Es zeigte sich, daß m/1 NaCl auch die katalytische Wirkung von 0,05 bis 0,10 mg  $\text{CuCl}_2$  abzuwehren imstande ist; die Wirkung von 5,4 mg Kupfer wird soweit abgeschwächt, daß 50 mg Ascorbinsäure in einer m/1-NaCl-Lösung erst in 24 bis

32 Stunden oxydiert wird, während dies in einmal destilliertem Wasser schon in 4 Stunden eintritt.

Um zu entscheiden, ob die hemmende Wirkung den Na- oder den Cl-Ionen zuzuschreiben sei, untersuchten wir ferner den Einfluß verschiedener Anionen auf die katalytische Oxydation in m/10-Lösung (Tabelle IV). In bezug auf unsere Frage kommen insbesondere  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und  $\text{NaNO}_3$  in Betracht; es zeigte sich, daß diese Verbindungen keine nennenswerte hemmende Wirkung ausüben. Die Beschleunigung der Oxydation durch  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  und  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  bedarf keiner besonderen Erklärung; auffallenderweise wurde die Oxydation durch  $\text{NaF}$  stark beschleunigt.

Tabelle IV.

Zeit	100 mg Ascorbinsäure in 100 cem m/10						
	NaCl	$\text{NaNO}_3$	$\text{Na}_2\text{SO}_4$	NaF	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	Einmal dest. Wasser
	oxydierte Ascorbinsäuremenge						
1,0 h	$\theta$	0,9 mg	3,5 mg	3,5 mg	4,0 mg	1,3 mg	2,6 mg
1,5	$\theta$	5,3 "	6,2 "	7,6 "	8,0 "	5,5 "	5,8 "
2,5	0,4 mg	8,0 "	8,9 "	9,8 "	11,6 "	7,1 "	7,5 "
6,5	7,5 "	14,3 "	18,7 "	22,3 "	19,1 "	16,5 "	16,0 "
7,5	8,9 "	22,3 "	23,6 "	29,4 "	24,5 "	23,2 "	20,9 "
24,0	33,9 "	44,4 "	50,4 "	70,0 "	47,8 "	59,3 "	44,8 "

Die Oxydation der Ascorbinsäure wird demnach nicht durch die Na-, sondern durch die Cl-Ionen gehemmt, wie auch die mit m/l  $\text{CaCl}_2$ , m/l KCl und m/l NaCl ausgeführten Versuche beweisen. In dieser Konzentration wird nämlich die katalytische Oxydation auch durch  $\text{CaCl}_2$  bzw. KCl gehemmt (Tabelle V). Wurde die Ascorbinsäure in

Tabelle V.

Zeit	100 mg Ascorbinsäure in 100 ccm				Zeit	100 mg Ascorbinsäure in 100 ccm			
	m/l Ca Cl <sub>2</sub> *	m/l Na Cl *	m/l K Cl *	Aqua dest.		m/l Ca Cl <sub>2</sub> *	m/l Na Cl *	m/l K Cl *	Aqua dest.
	oxydierte Ascorbinsäuremenge					oxydierte Ascorbinsäuremenge			
1 h	θ	θ	θ	2,6 mg	9 h	θ	θ	θ	23,0 mg
2	θ	θ	θ	5,8 „	1 Tag	θ	θ	θ	44,8 „
3	θ	θ	θ	9,0 „	4 Tage	θ	θ	θ	100,0 „
7	θ	θ	θ	16,0 „	7 „	θ	θ	θ	—

\* Zusatz von 0,05 bis 0,1 mg  $\text{CuCl}_2$  führte zu denselben Ergebnissen.

einer dieser Lösungen gelöst, dann war auch in offenen Gefäßen keine Verminderung der Ascorbinsäurekonzentration zu beobachten;  $\text{CaCl}_2$  erwies sich sogar der katalytischen Wirkung von 0,25 cem m/10  $\text{CuCl}_2$  gegenüber als aktiver als z. B. NaCl (Tabelle VI).

Tabelle VI.

50 mg Ascorbinsäure in 50 ccm					50 mg Ascorbinsäure in 50 ccm				
Zeit	Aqua dest.	m/l Na Cl	m/l Ca Cl <sub>2</sub>	m/l K Cl	Zeit	Aqua dest.	m/l Na Cl	m/l Ca Cl <sub>2</sub>	m/l K Cl
	+ 0,25 ccm m/10 Cu Cl <sub>2</sub>					+ 0,25 ccm m/10 Cu Cl <sub>2</sub>			
	oxydierte Ascorbinsäuremenge					oxydierte Ascorbinsäuremenge			
15'	8,4 mg	$\theta$	$\theta$	$\theta$	4 h	50,0 mg	—	—	—
30	17,0 „	1,2 mg	1,2 mg	1,8 mg	16	—	28,1 mg	23,7 mg	38,0 mg
1 h	22,0 „	1,2 „	1,5 „	1,8 „	24	—	42,5 „	36,0 „	49,1 „
2	40,1 „	2,4 „	1,5 „	4,2 „					

Nach *Bezssonoff* ist der Oxydationsgrad der Ascorbinsäure der Anfangskonzentration verkehrt proportional, was mit den durch diesen Forscher in frischen Lösungen ausgeführten Potentialbestimmungen im Einklang steht. Dies besagt, daß Vitamin C in geringen Mengen bedeutend leichter oxydierbar ist als in konzentrierten Lösungen. Da wir die erwähnten Versuche unter Verwendung einer 0,1 %igen Ascorbinsäurelösung ausgeführt hatten, erschien es notwendig zu prüfen, ob die hemmende Wirkung von m/l NaCl, KCl und CaCl<sub>2</sub> auch bei Lösungen geringerer Konzentration zu finden sei: Da auch bei der 0,01 %igen Ascorbinsäurelösung tagelang kein Verlust nachweisbar war, muß angenommen werden, daß die hemmende Wirkung der genannten Lösungen von der Konzentration der Ascorbinsäure unabhängig ist.

Es fragt sich nun noch, wie die erwähnten Salzlösungen ihre Wirkung ausüben.

Bekanntlich zerlegte *Brönsted* die in der chemischen Kinetik gebrauchte Konstante „ $k$ “ in drei Faktoren:  $k = k_r k_m F$ , wobei  $k_r$  die für die Reaktion charakteristische, aber vom Medium unabhängige,  $k_m$  die für das Medium charakteristische, aber von der Reaktion unabhängige Konstante und  $F$  den kinetischen Aktivitätsfaktor darstellt. Bei der durch die Neutralsalze auf die Geschwindigkeitskonstante ausgeübten Wirkung kann es sich um eine Mediumwirkung, eine kinetische Salzwirkung und um Katalyse handeln (*A. Kiss*). Die kinetische Salzwirkung ist primär oder sekundär. Die primäre Salzwirkung hängt mit dem veränderlichen Faktor  $F$  zusammen; die sekundäre kinetische Salzwirkung besteht darin, daß die Konzentration der wirksamen Stoffe durch die Neutralsalze infolge der Verschiebung des chemischen Gleichgewichts verändert wird. Unter Katalyse hat man in diesem Falle jene Erscheinungen zu verstehen, bei denen die Neutralsalze nicht durch die Änderung der aufgezählten Faktoren, sondern auf andere Weise zur Wirkung gelangen. Auf welche Art die neutralen Salze hier ihre Wirkung ausüben, ist schwer festzustellen, da es sich um konzentrierte Salzlösungen handelt, bei denen bekanntlich viel verwickeltere Verhältnisse vorliegen als in verdünnten. In letzterem Falle darf man nämlich annehmen, daß das Medium durch geringe Mengen von Neutralsalzen nicht in dem Maße beeinflußt werde, daß dadurch  $k_m$  eine Veränderung erleidet; auf diese Weise bleibt dann auch die Reihe  $k_r k_m = k_o$  unverändert. Bei konzentrierten Salzlösungen hat man in erster Linie mit



der Mediumwirkung sowie mit der primären kinetischen Salzwirkung zu rechnen, fast immer spielt jedoch auch die sekundäre Salzwirkung eine Rolle, wodurch die Bestimmung der Werte erschwert wird. Daneben bietet der elektrostatische Raum des Mediums reichlich Gelegenheit zur physikalischen Katalyse. Wenn man auch von der letzteren und der sekundären kinetischen Salzwirkung absieht, bleibt noch die primäre kinetische Salzwirkung und die des Mediums, deren experimentelle Trennung einstweilen ein noch unlösbares Problem darstellt. Bei wässrigen verdünnten Lösungen läßt sich die primäre Salzwirkung auf Grund der *Brönstedtschen* Theorie — unter Beachtung der durch die spezifische Ionenwirkung bedingten Ungenauigkeit — berechnen, während dies bei konzentrierten Salzlösungen nicht gelingt. Bei konzentrierten Salzlösungen ist der Aktivitätsfaktor der einzelnen Ionen so starken Änderungen unterworfen, daß man dies nicht in einem theoretischen Ausdruck zusammenfassen kann. Nimmt man aber trotzdem an, daß der kinetische Aktivitätsfaktor bei jeder Konzentration zur genauen Berechnung der kinetischen Salzwirkung zu verwenden sei, dann wäre zu erwarten, daß die kinetische Salzwirkung bei verdünnten Lösungen im Vergleich zu den konzentrierten jeweils mit dem entgegengesetzten Zeichen versehen sei. Bei Reaktionen, die + Salzwirkung aufweisen, würde daher der Beschleunigung in verdünnten Lösungen eine Verzögerung in konzentrierten Salzlösungen entsprechen, während bei den Reaktionen mit — Salzwirkung das Gegenteil der Fall wäre. Dies ist auf den Umstand zurückzuführen, daß sich die Aktivitätsfaktoren der Ionen in verdünnten Lösungen anders verhalten als in konzentrierten. Bei verdünnten Lösungen nimmt der Wert der Aktivitätsfaktoren zu, bei konzentrierten Lösungen ab. Über die Stärke und das Zeichen der Wirkung des Mediums läßt sich auch theoretisch nichts Näheres sagen.

Aus dem hier Gesagten geht hervor, daß wir die Versuchsergebnisse richtig einschätzten. Die erwähnten Erscheinungen sind als Wirkung der Neutralsalze auf die zwischen Ascorbinsäure und Sauerstoff ablaufende Reaktion aufzufassen. Da sich diese Wirkung je nach dem Grade der Konzentration ändert, bei geringer Konzentration hat man es mit +, bei starker mit — Salzwirkung zu tun, glauben wir annehmen zu dürfen, daß es sich in diesem Falle um eine *kinetische Salzwirkung* handle. Aus unserer Beschreibung erhellen die Schwierigkeiten, mit denen die Klärung der oben gestellten Frage verbunden ist, es ist jedoch zu erwarten, daß man mit Hilfe genauer kinetischer Untersuchungen schließlich auch dieses Problem lösen wird.

Die Kenntnis der Wirkung der Neutralsalze auf die katalytische Oxydation des Vitamins C führt zu einer Reihe anderer theoretischer und praktischer Fragen: die Rolle der Neutralsalze im Blute bzw. im Harn, ihre Wirkung auf die Oxydase u. dgl. m. Auf diese Fragen wollen wir an anderer Stelle eingehen.

### Zusammenfassung.

Die Oxydation der Ascorbinsäure wird durch Cupri-Ionen katalysiert, zu deren Menge die Geschwindigkeit in geradem Verhältnis steht.

Die katalytische Oxydation der Ascorbinsäure wird durch verschiedene Ionen auf verschiedene Weise beeinflusst. Die Wirkung der Neutralsalze hängt von der Konzentration ihrer Lösung ab, KCl, NaCl und  $\text{CaCl}_2$  beschleunigen die Oxydation in verdünnten, hemmen jedoch dieselbe in starken Lösungen. Diese Hemmung kann Grade erreichen, bei denen die *Spontanoxydation der Ascorbinsäure vollkommen verhindert wird*; durch die genannten Salzlösungen wird sogar die katalysierende Wirkung von 0,05 bis 0,1 mg  $\text{CuCl}_2$  abgewehrt. Reihenversuche führten zu dem Ergebnis, daß diese Wirkung durch die Cl-Ionen bedingt sei. Da der positiven Salzwirkung in verdünnten Lösungen eine negative (hemmende) Wirkung in konzentrierten Lösungen entspricht, ist die Erscheinung offenbar als primäre kinetische Salzwirkung aufzufassen.

### Literatur.

Barron, Meio u. Klemperer, J. of biol. Chem. 112, 625, 1936; 116, 563, 1936. — Bezssonoff u. Wolosyn, C. r. Soc. Biol. Paris 125, 884, 1937. — de Caro u. Giani, Zeitschr. f. physiol. Chem. 228, 13, 1934. — Euler, Myrbäck u. Larsson, ebenda 217, 1, 1933. — Giri, zit. nach Klodt u. Stieb. — Hess, Boston Med. Surg. J. 187, 101, 1922. — Kellie u. Zilva, Biochem. J. 29, 1028, 1935. — Klodt u. Stieb, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 188, 21, 1937; 190, 341, 1938. — A. Kiss, M. chem. folyóirat (ung.) 37, é. f. 121, 1931. — Derselbe, Acta Chem. Min. et Phys. Tom. 1, H. 3, 1929. — Leibowitz u. Guggenheim, Zeitschr. f. Vitaminforsch. 8, 1, 1938. — Lyman, Schultze u. King, J. of biol. Chem. 118, 757, 1937. — Wachholder u. Okrent, diese Zeitschr. 306, 6, 1940.

---



## Berichtigung

zur Arbeit *L. Armentano*: Die Wirkung verschiedener Ionen auf die katalytische Oxydation der Ascorbinsäure<sup>1</sup>.

In der Tabelle II auf Seite 272 sind die Spalten zum Teil falsch bezeichnet worden. Der vollständige Kopf der Tabelle muß richtig lauten:

Tabelle II.

Zeit	100 mg Ascorbinsäure in 100 cem m/10					
	K Cl	Ca Cl <sub>2</sub>	Na Cl	Na H C O <sub>3</sub>	Ba Cl <sub>2</sub>	Mg Cl <sub>2</sub>
	oxydierte Ascorbinsäure					

<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. 307, 270, 1941.



# Handbuch der Lebensmittelchemie

in neun Bänden

Begründet von **A. Bömer, A. Juckenack** und **J. Tillmans**

Herausgegeben von **E. Bames, Berlin, B. Bleyer, München, J. Großfeld, Berlin**

## Achter Band: Wasser und Luft

In drei Teilen

Zuletzt erschienen:

**Dritter Teil:**

*Jeder Teil ist einzeln käuflich*

## Untersuchung und Beurteilung des Wassers II

Bearbeitet von

W. Dick, R. Fresenius, W. M. Hartmann, H. Holthöfer, S. W. Souci

Schriftleitung: **B. Bleyer** und **S. W. Souci**

Mit 52 Abbildungen. X, 347 Seiten. 1941. RM 45.—; gebunden RM 48.50

Inhaltsübersicht: **Charakteristik, Untersuchung und Beurteilung der Mineralwässer.** Von Professor Dr. R. Fresenius, Wiesbaden, unter Mitwirkung von Dr. W. Dick, Wiesbaden, und W. M. Hartmann, Wiesbaden. — Allgemeines. — Einteilung und Charakterisierung der Mineralwässer. — Umfang der Untersuchung. — Die Untersuchung von Mineralwasser. — Arbeiten an Ort und Stelle. — Arbeiten im Laboratorium. — Berechnung der endgültigen Analyseergebnisse. — Die Beurteilung von Mineralwasser. — Künstliche Mineralwässer. — Die Untersuchung von Quellsinter. — Die Untersuchung und Beurteilung von Mineralwassersalzen. — Die Untersuchung von Mutterlaugen. — Badepräparate. — Die Untersuchung von Emanationslösungen. — **Charakteristik, Untersuchung und Beurteilung der Pelloide (Torfe, Schlamm, Erden).** Von Dozent Dr. phil. habil. S. W. Souci, München, mit Beiträgen von Dr. W. Benade, Berlin. — Einführung. — Definition der Pelloide. — Geologische Klassifikation der Pelloide. — Naturgeschichtliche Beschreibung der Pelloide. — Verwendung der Pelloide zu Heilzwecken. — Untersuchung der Pelloide. — Untersuchungsplan. — Probenahme. — Mit der Probenahme zu verbindende Arbeiten an Ort und Stelle. — Vorbereitung der Proben für die Untersuchung. — Mikroskopische Untersuchung. — Chemische Untersuchung. Physikalische Untersuchung. — Darstellung der Untersuchungsergebnisse. — Beurteilung der Versuchsergebnisse. — **Deutsche Gesetzgebung über Wasser (Die Verordnung über Tafelwässer).** Von Oberlandesgerichtspräsident i. R. Dr. jur. H. Holthöfer, Berlin. — Sachverzeichnis.

Erster Teil: **Technologie des Wassers.** Schriftleitung: B. Bleyer und W. Diemair. Mit 421 Abbildungen. XVII, 745 Seiten. 1939.

RM 108.—; gebunden RM 111.60

Inhaltsübersicht: Trink- und Brauchwasser. — Häusliches und städtisches Abwasser. — Gewerbe-liche und industrielle Abwässer. Von Dr. F. Sierp, Essen. — Kesselspeisewasser und seine Pflege. Von Dr. A. Splittgerber, Berlin. — Deutsche Gesetzgebung über Wasser. Von Oberlandesgerichtspräsident i. R. Dr. jur. H. Holthöfer, Berlin. — Sachverzeichnis.

Zweiter Teil: **Untersuchung und Beurteilung des Wassers I. —**

**Luft.** Schriftleitung: B. Bleyer und S. W. Souci. Mit 126 Abbildungen. XVIII, 619 Seiten. 1940.

RM 84.—; gebunden RM 87.60

Inhaltsübersicht: Untersuchung und Beurteilung des Wassers I. Untersuchung des Trink- und Brauchwassers mit Hinweisen auf die Untersuchung des Abwassers. Von Diplom-Chemiker Dr. W. Olszewski, Dresden. — Bakteriologische Untersuchung des Trinkwassers. Von Geheimen Regierungsrat Professor Dr. med. O. Spitta, Hildesheim. — Biologie des Trinkwassers. Von Universitätsprofessor Dr. Dr. R. Kolkwitz, Berlin. — Beurteilung des Trink- und Brauchwassers mit Hinweisen auf die Beurteilung des Abwassers. Von Geheimen Regierungsrat Professor Dr. med. O. Spitta, Hildesheim, und Diplom-Chemiker Dr. W. Olszewski, Dresden. — Untersuchung und Beurteilung des Kesselspeisewassers und Kesselwassers. Von Dozent Diplom-Chemiker Dr. A. Splittgerber, Berlin. — Untersuchung der chemischen Zusatzmittel zur Aufbereitung des Trinkwassers, Brauchwassers, Abwassers und Kesselspeisewassers. Von Dozent Diplom-Chemiker Dr. A. Splittgerber, Berlin. — Hydrologie, mit besonderer Berücksichtigung der Mineralquellen. Von Professor Dr. R. Kampe, Bad Ems. — Luft. Von Professor Dr. med. H. Lehmann, Berlin, und Dr. phil. A. Heller, Berlin. — Sachverzeichnis.

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

# Anorganische Mikrogewichtsanalyse

Von

**Friedrich Hecht** und **Julius Donau**

Assistent am II. chemischen Institut  
der Universität Wien

Dozent der Technischen  
Hochschule Graz

Mit 102 Abbildungen im Text

Band 1 der Sammlung „Reine und angewandte Mikrochemie in Einzeldarstellungen“

Herausgegeben von F. Hecht

XVII, 350 Seiten. 1940. RM 27.—; gebunden RM 28.50

**Inhaltsübersicht:** **Einleitung.** — **Apparate und Arbeitstechnik.** I. Waagen und Wägetechnik. Mikrowaagen. Die Mikrowaage von W. H. F. Kuhlmann. Die neue Nernst-Waage. II. Wägungsformen. I. Eigenschaften der für die Mikroanalyse geeigneten Wägungsformen. 2. Anorganische und organische Wägungsformen. III. Vorbereitungen zur Analyse. 1. Probenahme. 2. Einwaage. 3. Lösen und Aufschließen. IV. Reagenzien. 1. Reagensbehälter. 2. Anorganische Reagenzien. 3. Organische Reagenzien. V. Geräte und Teiloperationen der Analyse. 1. Rückstandsbestimmungen. 2. Füllen und Fällungsgeräte. 3. Filtration, Filtergeräte, Auswaschen. 4. Lösen und Umfällen von Niederschlägen. 5. Trocknen der Niederschläge. 6. Glühen der Niederschläge. 7. Abdampfen. 8. Abrauchen. 9. Methodik nach J. Donau. 10. Elektrolyse. 11. Dichtebestimmung von Flüssigkeiten. — **Analysenmethoden.** I. Einzelbestimmungen. 1. Kationen der Schwefelwasserstoffgruppe. Silber. Blei. Cadmium. Kupfer. Wismut. Quecksilber. Rhenium. Arsen. Antimon. Zinn. Molybdän. Selen. Tellur. Gold. Palladium. Platinmetalle. 2. Kationen der Ammoniumsulfidgruppe. Eisen. Nickel. Kobalt. Zink. Mangan. Vanadin. Uran. Beryllium. Aluminium. Chrom. Thallium. Thorium. Seltene Erden. Zirkonium. Titan. 3. Erdalkalien. Magnesium. Calcium. Strontium. Barium. 4. Alkalimetalle. Natrium. Kalium. Lithium. Natrium, Kalium (Summe). Rubidium. Caesium. 5. Anionen. Halogene. Kieselsäure. Kohlensäure. Phosphorsäure. Schwefel. 6. Wasser. 7. Bestimmungsmethoden nach J. Donau. II. Trennungen von Kationen. Trennung und Bestimmung von Antimon und Zinn. Trennung und Bestimmung von Blei und Kupfer. Bestimmung des Kupfers als Chinaldinat in Anwesenheit von Cadmium, Blei, Mangan, Nickel, Kobalt, arseniger Säure, Arsensäure, Phosphorsäure. Elektrolytische Trennung und Bestimmung von Kupfer und Zink in Messing. Bestimmung des Kupfers neben Eisen. Trennung und Bestimmung von Nickel und Kupfer. Trennung und Bestimmung von Aluminium und Beryllium. Trennung und Bestimmung von Beryllium und Magnesium. Trennung und Bestimmung von Aluminium, Beryllium und Magnesium. Trennung und Bestimmung von Eisen und Aluminium. Trennung und Bestimmung von Eisen, Aluminium und Titan. Trennung und Bestimmung von Nickel und Uran. Trennung und Bestimmung von Zink und Uran. Bestimmung des Zinks als Chinaldinat in Anwesenheit von Kupfer, bzw. von Quecksilber und Silber. Bestimmung des Zinks als Chinaldinat in Anwesenheit von Mangan. Bestimmung des Zinks als Chinaldinat in Anwesenheit von Eisen oder Aluminium. Trennung des Thoriums von den seltenen Erden und Bestimmung des Thoriums. Trennung und Bestimmung von Eisen, Aluminium, Titan, Mangan, Calcium und Magnesium. Anhang: Bestimmung bzw. Trennung der Halogene. III. Spezialmethoden. 1. Fällungen im hängenden Tropfen und auf Trägersubstanzen. 2. Mikroanalysen nach dem Prinzip von Carius. IV. Analyse zusammengesetzter Substanzen. 1. Legierungsanalyse. 2. Mineralanalyse. V. Bestimmung von Nebenbestandteilen in zusammengesetzten Substanzen. Die Bestimmung des Bleies in Allaniten als Beispiel der mikrogewichtsanalytischen Ermittlung eines Mineral-Nebenbestandteiles. — Sachverzeichnis.

*Ausführlicher Prospekt liegt diesem Heft bei*

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN WIEN

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig

Printed in Germany



# Különlenyomat a Magyar Orvosi Archivum 1941. évi XLII. kötet I. számából

---

*A pécsi Erzsébet Tudományegyetem Gyógyszertani Intézetének (igazgató: Mansfeld Géza ny. r. tanár.) és a szegedi Ferenc József Tudományegyetem Belklinikájának (igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár) közleménye.*

## MAGAS HÖMÉRSEKLET HATÁSA A LÉGZÉS KÖZPONTI SZABÁLYOZÁSÁRA.

Irta: Hámori Artúr dr.

*Mansfeldnek Tyukodyval* (1, 2), majd *Hámorival* (3) végzett kísérletei *Lumsden* (4) és *Schoen* (5) munkái mellett mind határozottabban bizonyították, hogy több légzőközpont van. Így arról számolhattunk be, hogy a nagyagy és kisagy eltávolítása után három légzőközpontot lehet megkülönböztetni. Ezek egymás alatt helyezkednek el az agytörzsben. A legfelső légzőközpont a híd felső felében van. Ez alatt egy gátló központ helyezkedik el pontobulbarisan. Végül a nyúltagy légzőközpontja a VIII. agyideg kilépése alatt és a calamus scriptorius csúcsa felett kb. 5 mm-nyire foglal helyet. Azt találtuk ugyanis, hogy a nagyagy és kisagy eltávolítása után a kutya szabályosan lélegzik. A híd felső felének eltávolítása után a légzés megáll, azonban a további metszések során ismét megindulnak a légvételek, mégpedig a gátlóközpont részleges eltávolítása esetén periodusos légzés, tökéletes eltávolítása után egyenletes medullaris légzés formájában.

*Mansfeldnek Tyukodyval* (1, 2), majd *Hámorival* (3) végzett kísérletei az említett légzőközpontoknak nemcsak pontos anatómiai helyzetét állapították meg, hanem működésüket is megvilágították. Ugyanis *Stellával* (6) szemben sikerült tökéletesebb módszerekkel bebizonyítani, hogy a nyúltagy légzőközpontja a vér CO<sub>2</sub> tensiojával szemben alig érzékeny, éppen úgy, mint alacsonyrendű állatok légzőközpontja sem érzi meg a vérben levő gázok változását. Ennek megfelelően azt találtuk, hogy a sinus caroticus chemoreceptorai felől sem ingerelhető; ezt *Stella* (6) utánvizsgálatai is megerősítették. Tehát szerintünk a melegvérű állatok nyúltagi központja a légzésnek csak egyszerű formáját képviseli és phylogenetikai örök-



ségnek tekinthető. Felette van egy gátlóközpont. A CO<sub>2</sub>-vel szemben érzékeny, tehát tulajdonképpen szabályozó központ magasabban és pedig a hídban található, míg a kisagy szerepe a légzés szabályozásában még vizsgálat tárgya.

Jelen vizsgálataim célja annak megállapítása volt, hogy ezek közül melyik az a légzőközpont, amely a vér hőmérsékletének emelkedését megérzi, kiváltva a kutyák hőlihegését, ami tudvalevően verejtékmirigyek hiányában a hőleadást szolgálja. A vizsgálatok során, amint látni fogjuk, nemcsak ezt a kérdést sikerült tisztáznunk, hanem a kísérletek más érdekes eredményekre is vezettek. Magas hőmérsékleten, amelyet az állatok felmelegítésével idéztem elő, felbomlott ugyanis a légzőmozgások központi szabályozása, amennyiben a különböző légzőközpontok nem egyszerre, hanem egymásután bémúltak meg, mégpedig felülről lefelé. Ennek megfelelően ugyanolyan változásokat találtam a légzésben, mint amikor az agytörzs egyes részleteit sorozatos metszésekkel eltávolítjuk. Így nemcsak késsel, hanem hyperthermiával is sikerült a különböző légzőközpontokat egymástól szétválasztani, vagyis vértelen úton is bebizonyítani, hogy több légzőközpont van. Végeredményben kísérleteim révén betekintést nyerünk a normális légzés egész központi szabályozásába és a kóros légzési alakok közül a periodusos légzés keletkezésébe.

### MŰTÉTI TECHNIKA.

Kísérleteimet kizárólag kutyákon végeztem. Lényegében véve azt a műtéti eljárást alkalmaztam, amelyet *Mansfeld* és *Tyukody* (1) dolgoztak ki s amelynek segítségével a légzés központi szabályozásának viszonyait az agykéreg eltávolítása után az aether narcosisból felébredt állatokon, psychomotoros befolyásoktól menten figyelhetjük meg. Technikai részletekre vonatkozólag utalok az említett közleményre.

Az eredeti műtét menetétől némileg eltértem azokban az esetekben, amikor a köztiagy (diencephalon) légzési reactionit vizsgáltam. Ilyenkor ugyanis az agyműtét előtt mindkét oldalon lekötöttem az art. carotis externa-t és interna-t közvetlenül a sinus caroticus felett. Közben nagy gondot fordítottam arra, hogy a sinusidegek ne sérüljenek meg. Ezután feltártam a két hemisphaerium cerebri-t és az agykérget lehetőleg tömpán eltávolítottam. A köztiagyat vattával óvatosan körültáponáltam és néhány vattaréteggel betakartam. Az art. carotis-ok magas lekötésével sikerült elkerülnöm a nagyobb vérzést. Ugyanakkor megtarthattam a sinus caroticus működését, amelyről *Heymans* és *munkatársai* (7) vizsgálatai óta tudjuk, hogy a légzés szabályozásában igen fontos szerepet játszik. A köztiagy az art. vertebralis-ok felől táplálkozott és zavartalanul működött.

A köztiagyat úgy távolítottam el, hogy az agytörzs alá az ikertestek (cörpora quadrigemina) magasságában fonalat vezettem. Azután gilette pengével átmetszettem az agytörzset, közvetlenül a colliculi superiores előtt (orálisan) és az art. basilaris-t, illetőleg ennek folytatásában kialakuló circulus arteriosus cerebri (*Willisi*)-t lekötöttem.

Amikor kisagyi állattal szándékoztam kísérletezni vagy az agyból még többet akartam eltávolítani, olyankor az art. carotisokat nem kötöttem le. Ilyen esetekben ugyanis a koponyán belül tamponálhatjuk az említett ereket.

A légzésgörbét úgy vettem fel, hogy a tracheába T-kanült kötöttem be. a T-cső egyik szárán át légzett az állat, a másik szárát pedig közbeiktatott rövid capillaris csövön át *Marey*-dobbal kapcsoltam össze és a légzés percenkénti számát a légutakban keletkező nyomásingadozások alapján jeleztem. A vérnyomást az art. femoralisban Hg. manométerrel mértem.

Néhány esetben nemcsak a légzésszámot, hanem a légzésvolument is meghatároztam, amint ezt már korábbi munkánkban tettük (*Mansfeld* és *Hámori* (3). Erre a célra *Haldane* és *Priestley* (8) szerint testplethysmographot használtam. A plethysmograph cső segítségével légmentesen összeköttetésben állott egy spirometerrel, amely a mellkas térfogatának változásait quantitativ módon feljegyezte. A trachea másik rövid csővel volt összekötve, amely a szekrény falát légmentesen fúrta át. Ezen keresztül szobalevegőt légzett az állat. Még egy harmadik vékonyabb cső is be volt erősítve a plethysmograph falába. Ez befelé az art. femoralissal, kifelé a Hg. manométerrel közlekedve, a vérnyomás feljegyzésére szolgált.

### KÍSÉRLETES RÉSZ.

Kísérleteimben a felmelegedés hatását vizsgáltam a különböző légzőközpontokra. E célból a megfelelő agyműtét elvégzése után a kutyák fejét több vattaréteggel vastagon betakarítottam, hogy megakadályozzam a feltárt agyvelő lehűlését. Azután az állatokat hőszugárzó lámpával lassan felmelegítettem és figyeltem, hogy a test hőmérsékletének emelkedésével kapcsolatban hogyan változik meg a légzés ritmusa. A hőszugárzó lámpa 50 cm-nyire függött a műtőasztal felett. A hőmérséklet emelkedését a végbélben ellenőriztem. Mint agyműtétek után mások is megfigyelték, én is gyakran azt találtam, hogy műtét következtében a hőmérséklet 40, sőt 42°-ra is emelkedett, holott az állatokat műtét közben nem tartottam melegen. A melegítést a műtét befejezése után kezdtem és ennek hatására egy-két órán belül igen magas hőmérsékletet sikerült elérnem.

Először a nyúltagy légzőközpontjának hőérzékenységet tanulmányoztam. Azután mind kevesebb és kevesebb agyrészletet távolítottam el, vagyis a legegyszerűbb helyzetből ki-

indulva, fokozatosan több és több légzőközpont reakciójával iparkodtam megismerkedni.

### 1. Magas hőmérséklet hatása a nyúltagyi légzőközpontra.

Először azt vizsgáltam, hogy a nyúltagyi légzőközpontja megérzi-e a vér hőmérsékletének emelkedését? E célból az összes magasabb központokat eltávolítottam és az állatokat melegítettem. Mielőtt azonban kísérleteim eredményeit ismertetném, szeretném megbeszélni a műtéti nehézségeket.

Amint említettem, a nyúltagyi légzés a gátlóközpont eltávolítása után indul meg. Ez minden esetben megtörténik, azonban a kísérlet csak akkor sikerül, ha utolsó metszésünk pontosan keresztülmegy a medullaris- és gátlóközpont határan. Ugyanis, ha túlságosan magasan metsszük át az agytörzset, akkor a gátlóközpont eltávolítása nem tökéletes és a maradványa, valamint az alatta levő aktív központ között párharc alakul ki, amely szakaszos légzést eredményez. Ilyen körülmények között nem lehet megítélni, hogy van-e valamilyen hatása a hőmérséklet emelkedésének. Ha viszont túlalacsonyán metsszünk, akkor a nyúltagyi központ megsérül. Bár ilyenkor is kialakulhat az egyenletes légzés, azonban a központ hamarosan beszünteti működését és az állat légzésbénulás következtében idő előtt elpusztul, mielőtt a hőmérséklet magasra emelkednék. A kísérlet leginkább akkor sikerül, ha közvetlenül a IX. agyideg kilépése felett metsszük át az agytörzset. Ez megfelel azoknak az anatómiai viszonyoknak és egyéni különbségeknek, amelyeket *Mansfeld* és *Hámori* (3) már korábban megállapítottak, amelyek szerint legtöbbször a nervus glossopharyngeus kilépése felett van a gátlóközpont alsó határa.

Az első ábra mutatja egyik ilyen sikeres műtét eredményeit. Eszerint a nyúltagyi légzőközpontja alig érzi meg a vér hőmérsékletének emelkedését.

A metszés ebben a kísérletben szorosan a IX. agyideg kilépése felett történt. Az állat szabályosan légzett. A légzés percenkénti száma csak 16 volt, bár az állat hőmérséklete a műtét végére  $41^{\circ}$  C-ra emelkedett. Ezután a kutyát melegíteni kezdtem. Háromnegyed óráig tartó melegítés hatására  $43^{\circ}$  C-ra emelkedett a hőmérséklet, de a légzés percenkénti száma csak 24-re szaporodott. Ez a szaporulat alig több, mint ami *vant Hoff* törvényének megfelelően. A nyúltagyi állat ilyen magas hőmérséklet ellenére sem lihegett, hanem aránylag nem túlságosan szapora alapritmust megtartva, egyenletesen légzett egészen addig, míg el nem pusztult. A légzés percenkénti száma 22 maradt  $43.1^{\circ}$  C mellett. Tehát ezt a központot hőhatások alig befolyásolják, hasonlóan ahhoz, hogy  $\text{CO}_2$ -re is alig érzékeny és

a sinns caroticus chemoreceptorai útján sem hozható izgalomba. Ezzel újabb bizonyítékot nyertünk arra vonatkozólag, hogy a nyúltagyi központ a légzésnek csak primitív formáját képviseli és automataszerűen működik egészen a halálig.

## 2. Magas hőmérséklet hatása a hídbeli légzőközpontra.

(A légzőmozgások központi szabályozásának felbomlása.)

Minthogy, amint láttuk, a medullaris légzőközpont nem érzi meg a vér hőmérsékletének emelkedését, további vizsgálataim a hídbeli központra irányultak. A műtét, amelyet el kellett végezni, abban állott, hogy eltávolítottam a nagyagyat, a kisagyat és átmetszettem az agytörzset az ikertestek mögött. A metszés síkja dorsalisán a corpus quadrigeminum colliculi inferiores mögött, ventralisan pedig a híd felső széle mentén helyezkedett el.

Amint a második ábra mutatja, a hídbeli központ már megérzi a vér hőmérsékletének emelkedését. Amíg a hőmérséklet  $39.5^{\circ}\text{C}$ -ról  $43.7^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedett, addig a légzés percenkénti száma 12-ről 50-re szaporodott. Ez a szaporodás lényegesen több, mint amennyi *vant' Hoff* törvényéből következne. Látjuk, hogy a hídközpont érzékeny ugyan a hővel szemben, de csak erősebb ingerek hozzák izgalomba, mert  $42.5^{\circ}\text{C}$ -ig nem nagyon szaporodott meg a légzés száma. A szapora légzés, amelyet kiváltottunk, elég mély légvételekből állott: mély tachypnoe, vagyis az állat nem lihegett. A légzés szaporasága meg sem közelítette azoknak a lihegéseknek a szaporaságát, amelyeket nyáron látunk kutyákon.

További felmelegítés közben azt a különös jelenséget észleltük, hogy az agytörzs légzőközpontja egymásután hőbénulást szenvedtek, vagyis először a hídbeli, majd a gátló-, végül a nyúltagyi központ szüntette be működését. Ennek megfelelően ugyanazokat a változásokat találtam a légzésben, mint amelyek akkor jelentkeztek, amikor korábbi munkákban *Mansfeld* és *Tyukody* (1, 2), *Mansfeld* és *Hámori* (3) az agytörzs egyes részleteit sorozatos metszésekkel eltávolították. Ezek a vizsgálatok ugyanis a következő jelenségeket mutatták:

ha az agyvelőt a kisaggyal egyetemben egészen a hídig eltávolítjuk (metszés az ikertestek mögött), szabályosan légzik az állat. A híd felső felének eltávolítása után a légzés percekig szünetel. Ez azt jelenti, hogy a híd felső felében egy légzőközpont van: a hídközpont. Ennek kirekesztése után légzésszünetben nyilvánul meg az alatta fekvő gátlóközpont működése. Ha ezt a gátlóközpontot további metszésekkel részben eltávolítjuk, periodusos légzés fejlődik ki, mert ilyenkor megindul a küzelem a csökkent tevékenységű gátlóközpont és az alatta levő nyúltagyi központ között. A gátlást a IX. agyideg

kilépése közelében végzett metszéssel teljesen megszüntethetjük. A gátlóközpont tökéletes eltávolítása után kialakul az egyenletes medullaris légzés, amely a vérben levő gázok koncentrációjának változásait már nem érzi meg. Ennek megfelelően a nyúltagyi központ mesterséges légzés közben is saját ritmusában változatlanul működik, illetőleg hyperventillációs apnoet már nem lehet előidézni, amint *Mansfeld Tyukodyval* (1), majd *Hámorival* (3) megállapította. *Lumsden* (4) arra hívta fel a figyelmet, hogy ez a medullaris légzés sajátos görcsös, rövid, hirtelen légvételek sorozata, amelyet az angolok »gasp«-nak neveznek és amelyet magyarul talán legjobban *kapkodó légzésnek* lehetne mondani. Ezért *Lumsden* a nyúltagyi központot »gasping centre«-nek nevezte el. A légzőmozgások a calamus scriptorius csúcsa felett 5 mm-nyire ejtett metszés nyomán végérvényesen megszűnnek.

Magas hőmérséklet hatására lényegében véve ugyanilyen légzésváltozások fejlődnek ki, vagyis a normalis légzést légzészünet, illetőleg szakaszos légzés, majd nyúltagyi kapkodó légzés váltja fel bizonyosságával annak, hogy a hő egymásután felülről lefelé bénítja meg az agytörzs légzőközpontjait. Ennek igazolására szolgálnak a következő kísérletek:

3. ábra. (A 2. ábra folytatása.) Ebben a kísérletben a nagy- és kisagy volt eltávolítva. Az agytörzsét az ikertestek mögött a híd felső széle mentén metszettük át. Amint a 2. ábrán már láttuk, hosszas melegítés hatására az állat hőmérséklete  $39.5^{\circ}\text{C}$ -ról  $43.7^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedett, a légzésszám pedig 12-ről 50-re szaporodott. Majd  $44.1^{\circ}\text{C}$ -on a szapora légzés hirtelen megszűnt és periodusos légzés fejlődött ki, úgy, mintha a hídbeli központot elvágtuk volna. A hídközpont e hőbénulása után a gátlóközpont működése megindult, megkezdve a párharcot az alatta levő medullaris aktiv központtal. A gátlóközpont haldoklása közben a periodusok mindinkább összefolynak és végül egyenletes, aránylag gyér ritmusú nyúltagyi kapkodó légzés alakul ki annak megfelelően, hogy a nyúltagy légzőközpontja alig érzi meg a hőhatásokat. Az állat végül, amikor a hőmérséklete elérte a  $45.1^{\circ}\text{C}$ -t, kimúlt.

Egy másik kísérletben (4. ábra) a mindinkább szaporább légzés magas hőmérsékleten szabálytalanná kezdett válni; időnként »gasp« vegyült a normalis légzések közé (G), majd  $43.7^{\circ}\text{C}$ -on a légzés megszűnt. Tehát a gátlóközpont működése itt is megnyilvánult, éppen úgy, mint amikor a híd felső felét eltávolítjuk. Másfélperces apnoe után mesterséges légzést alkalmaztam, amelyet hamarosan spontán légvételek (G) törtek át annak jeléül, hogy a gátlóközpont megbénult és a nyúltagy légzőközpontja működni kezdett, hiszen ez az a központ, amelyről *Mansfeld és Tyukody* (1), *Mansfeld és Hámori* (3) vizsgálataiból tudjuk, hogy mesterséges légzés, sőt hyperven-



tillatio ellenére is változatlan ritmusban működik tovább, mert a vérgáz változásokra nem érzékeny. A mesterséges légzés megszüntetése után magas hőmérséklet ellenére aránylag gyér ritmusú kapkodó légzés, »gasp« tovább folytatódott. A légzés percenkénti száma 20 maradt 44° C hőmérséklet mellett ismételtén igazolva azt a korábbi megállapításomat, hogy a nyúlt-agy légzőközpontja a vér hőmérsékletének emelkedését aliz érzi meg.

Mint e kísérletekből látni való, sikerült vértelen úton, és pedig magas hőmérséklettel, amelyet az állatok felmelegítésével idéztem elő, egyes légzőközpontokat minden izgalom nélkül kirekeszteni, ami kétségtelen újabb bizonyítéka annak, hogy a légzőmozgásokat nem egy, hanem több központ szabályozza.

### 3. Magas hőmérséklet hatása a kisagyra és a mesencephalonra.

Ezekben a kísérletekben, amikor a hőhatást a kisagy megtartása mellett akartam vizsgálni, a metszést közvetlenül az ikertestek alatt végeztem. A kísérletek egy másik csoportjában, amikor a mesencephalon viselkedését is vizsgálni akartam, közvetlenül az ikertestek fölött fekvő metszéssel távolítottam el az agy felső részeit.

A vizsgálatokból kiderült, hogy a kisagynak és a mesencephalonnak hőhatás szempontjából nincsen befolyása a légzőmozgásokra, mert az ilyen módon operált állatok emelkedett hőmérsékleten ugyanúgy viselkedtek, mint amikor csak a hídtól lefelé fekvő agyi központok működtek. Az 5. ábrán látható a felmelegedés hatása megtartott mesencephalon és a kisagy mellett. A kísérlet azt mutatja, hogy a hőmérsékletnek 39° C-ról 43° C-ra való emelkedése másfél óra alatt a légzés számát 14-ről 44-re növelte, ami lényegesen több, mint ami *vânt' Hoff* törvényének megfelel, épp úgy, amint azt már a hídheli központ vizsgálatakor megállapítottuk.

### 4. Magas hőmérséklet hatása a köztiagyra.

Az eddig vizsgált alacsonyabb központokon azt láttuk, hogy bár a hőemelkedés a hő physiko-chemiai hatásán túlmenően fokozza működésüket, az is bizonyossá vált, hogy korántsem olyan mértékben, hogy a kutyákra jellemző hőlihegés bekövetkezett volna. A további feladat az volt, hogy megkeressem az agy magasabb részeiben a tulajdonképpeni hőérzékeny központot. E célból elsősorban a köztiagyat vizsgáltam, amelyben tudvalevően a hőszabályzó központ is fekszik.

Lehetőleg felületes narcosisban végeztem a szükséges műtétet, az aether adagolását a nagyagykéreg eltávolítása után abbahagytam és azt vizsgáltam, hogy lihegnek-e azok az állatok, amelyeknek hőmérséklete magasra emelkedett. Nagy gon-



dot fordítottam az állat elhelyezésére, a fej bennmaradt a fejtartóban, az állatot símán oldalra fektettem és arra ügyeltem, hogy kényelmesen feküdjék, mert az ilyen állat az agykéreg eltávolítása után nagyon érzékeny és már igen kis ingerekre is szabálytalanul légzik. Ha ezekre ügyelünk, az állat egyenletesen légzik és a légzés ritmusa attól függ, hogy milyen magas a hőmérséklet a műtét befejezésekor. Ha a hőmérséklet végbélben mérve  $39^{\circ}\text{C}$ -nál alacsonyabb, akkor normalis ritmusban légzik, de ha a hőmérséklet  $39^{\circ}\text{C}$  fölé emelkedik, rendkívül szaporán liheg. Olyan szapora lihegéseket láttunk, amely normalis kutyákon sohasem fordul elő. A legszaporább légvétel, amelyet kísérleteim során észleltem, 300 volt percenként. A lihegés órákig tarthat (6. ábra), de a köztiagy eltávolítása után nyomban megszűnik, amint ezt a 7. ábra mutatja.

Tehát a vér hőmérsékletének emelkedését a köztiagy érzéki meg és ez váltja ki a hőlihegést.

Igen érdekes, hogy a köztiagynak ezt a hőreakcióját az agykéreg működése gátolja, ami abból is kiderül, hogy kísérleteimben az agykéreg eltávolítása után felmelegedett állaton olyan szapora lihegést látunk, aminőt ép kéreg mellett nem észlelünk. Az agykéreg gátló szerepét az is mutatja, hogy nyári nagy melegben lihegő kutya átmenetileg abbahagyja a lihegést, ha rákiáltással vagy más módon figyelmét lekö-

Tehát a vér emelkedett hőmérsékletét a köztiagy érzéki meg és az agykéreg gátolja a köztiagy izgalmát.

### 5. A légzőmozgások reflexes befolyásolása.

Azokat az állatokat, amelyeknek a hőmérséklete a műtét végére leesejt, hősugárzó lámpával melegítettük. A melegítés hatására a várt hőlihegés helyett sajátos légzési reakció jelentkezett, amelyet eddig nem láttunk. Az állat néhányperces melegítésre legnagyobb erővel legmélyebb légvételekkel és igen nagy szaporasággal válaszolt. Különösen a kilégzés volt erőltetett (mély tachypnoe expiratorikus dyspnoeal). Közben a hőmérséklet végbélben vagy egyáltalán nem, vagy legfeljebb néhány tizedfokkal emelkedett. Ha a melegítést abbahagytuk, a viharos légzés hamarosan megszűnt és egy-két percen belül ismét kialakult az eredeti, egyenletes, nyugodt légvételek sorozata.

Ez a légzésváltozás nincsen összefüggésben a vér hőmérsékletének emelkedésével, amint ezt a 8. ábra mutatja, hanem a reflexjelenségek sorába tartozik.

Ebben a kísérletben a nagyagykérget eltávolítottam. A thalamust, a corpus striatum-ot illetőleg a 3. agykamra körüli szürke dúcokat megtartottam. Hőmérséklet  $38,3^{\circ}\text{C}$ , az állat nyugodtan légzik. Légzés száma 14 percenként 5 perces mele-

gítés hatására hatalmas reakció fejlődött ki, miközben a hőmérséklet 38.3° C-ról csak 38.5° C-ra emelkedett, ekkor a melegítést abbahagytuk. A melegítés megszüntetése után 2 perc múlva megszűnt a szapora légzés és ismét nyugodtan légzett az állat, bár a hőmérséklet tovább emelkedett.

Ezek a kísérletek tehát azt mutatták, hogy a köztiagynak kettős szerepe van a hőlihegés létrehozásában. Egyfelől közvetlenül a vér magasabb hőmérséklete váltja ki benne az izgalmat, másfelől a bőr melegítése centripetális ideginger útján okoz benne nagy izgalmat. Igen szépen bizonyítja a bőr érzőidegeinek ezt a szerepét az a körülmény, hogy az állat alsótestének melegítésekor észlelhető heves légzési reakció, aminőt a 8. ábrán láttunk, megszűnik, ha a gerincagyat a thoracolumbalis határon átvágjuk.

Továbbá hasonló légzőreakciót válthatnak ki egészen kis mechanikai ingerek (csípések, szúrások), amelyek a bőrt, a nyálkahártyákat, vagy az agyburkokat érik. Így a hőmérő bevezetése a végbélbe elegendő volt ahhoz, hogy percekig tartó, különösen a kilégzés szakában erőltetett, görcsös, mély szapora légzést váltson ki, amint ezt a 9. ábra mutatja. Ebben a kísérletben a nagyagykérget eltávolítottam; a thalamus-t, a corpus striatum-ot, illetőleg a 3. agykamra körüli szürke dúcokat megtartottam. Amikor a hőmérőt a végbélbe bevezettem, a nyugodt légzés hirtelen megváltozott és 7 percig tartó viharos légzés keletkezett. A lihegő állapot szintén mély tachypnoeal, illetőleg expiratorikus dyspnoeal válaszol a külső ingerekre, ami szépen látszik a 10. ábrán. Ebben a kísérletben szintén eltávolítottuk a nagyagykérget, de a köztiagyat megtartottuk. A hőmérséklet a műtét végén 41° C-ra emelkedett, az állat rendkívül szaporán lihegett, a légzés percenkénti száma 280 volt. Amikor a szabályos lihegés már hosszabb idő óta tartott, megmozgattuk az állat egyik hátulsó végtagját, amire rögtön heves, görcsös légzéssel válaszolt.

Tulajdonképpen minden esetben az agykérgétől megfosztott túlérzékeny állat légzésváltozásait figyelhettük meg, amelyeket azok a fájdalom-, illetőleg hőingerek váltottak ki, amelyek a bőrt, a nyálkahártyákat, vagy az agyburkokat érték. Hogy ezek a köztiagy eltávolítása után nem észlelhetők, azt a 9. ábra mutatja. Ennek a kísérletnek első részében a bőr melegítése, mint látjuk, heves légzési reakciót váltott ki. Ezután eltávolítottuk a köztiagyat, a corp. quadr. colliculi superiores felett ejtett metszéssel. A műtét szépen sikerült, vérzést, görcsöket nem kaptunk. Erre a melegítést megismételtük, még egy perccel tovább is melegítettük az állatot, mint elsőízben, ezúttal azonban eredménytelenül. Tehát a légzés reflexes befolyásolása a köztiagyban történik.

## AZ EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE.

### a) *A normalis légzés szabályozása.*

Kísérleteim lényegét abban látom, hogy nemcsak késsel, hanem hyperthermiával is sikerült a különböző légzőközpontokat szétválasztanom. Ezt azért emelem ki, mert a műtéti eredményeket nem fogadták el minden kritika nélkül. Így különösen *Teregulow* (9), majd *Henderson* és *Sweet* (10) hangsúlyozzák, hogy az átmetszési kísérletekben nagy szerepet játszhatnak az agytörzs helybeli keringési zavarai és vérzések abban, hogy a légzés megváltozik, amikor egyes agyrészleteket eltávolítunk. Valóban az agyra gyakorolt kis nyomás is azonnal a légzés megváltozását vonhatja maga után. Ezért látszik fontosnak, hogy nemcsak késsel, hanem az állatok erős felmelegítésével minden izgalom nélkül sikerült egyes agyrészleteket kirekeszteni, ami annak köszönhető, hogy amint láttuk, a különböző légzőközpontok nem egyszerre, hanem egymásután esnek hőbénulásba. Ezáltal az említett szerzőkkel szemben vértelen úton is bebizonyítható volt, hogy több központ szabályozza a légzőmozgásokat.

Ezek közül legprimitívebb a nyúltagy légzőközpontja. *Mansfeld* és *Tyukody* (1), *Mansfeld* és *Hámori* (3) azt találták, hogy a medullaris légzőközpont a vér CO<sub>2</sub> tartalmára alig érzékeny, szemben *Stella* (6) kísérleti eredményeivel. *Mansfeld* és *Tyukody* (1), *Mansfeld* és *Hámori* (3) kimutatták, hogy a medullaris légzőközpont a sinus caroticus chemoreceptorai felől sem ingerelhető. Ezt *Stella* (6) utánvizsgálatai is megerősítették. Kísérleteim azt mutatják, hogy ez a központ a hőmérséklet emelkedését sem érzi meg, hanem magas hőmérsékleten aránylag nem túlságosan szapora alapritmusban egyenletesen lélegzik. Tehát újabb bizonyítékot nyertünk arra vonatkozólag, hogy a nyúltagi központ a légzésnek csak primitív formáját képviseli és nem képes arra, hogy a melegvérű állatok igényeinek megfelelően, szemben *Teregulow* (9), *Henderson* és *Sweet* (10), *Henderson* és *Cragie* (11) véleményével.

Felette helyezkedik el a *Mansfeld*- és *Tyukody*-féle gátlóközpont és a CO<sub>2</sub>-vel szemben érzékeny központokat magasabban, így a hídban, esetleg a kisagyban kereshetjük. (*Mansfeld* és *Tyukody* (1), *Mansfeld* és *Hámori* (3)).

Vizsgálataim szerint hőhatásokkal szemben legérzékenyebb a köztiagy. Ez érzi meg a vér hőmérsékletének emelkedését, kiváltja a lihegést és mint láttuk, ugyancsak a köztiagyon át történik hő- és fájdalomingerekre a légzés reflexes befolyásolása.

Kutyák hőlihegésében az agykéreg is szerepet játszik, még pedig olyan értelemben, hogy gátolja a köztiagy izgalmát.

Végeredményben a kísérletek azt bizonyítják, hogy a különböző légzőközpontok nemcsak a vér chemismusára, hanem physikai változásokra, így hőhatásokra is különböző érzékenységgel válaszolnak.

#### b) *Periodusos légzés keletkezése.*

Az újabb kutatások eredményei a kóros légzési alakok keletkezésének kérdését is érintik. Gondolok elsősorban a periodusos légzés agyi localizálásának kérdésére. Amint láttuk (1. ábra), egyetlen légzőközpont: a medullaris központ periodusos légzésre nem képes, hanem automataszerűen működik egészen a halálig. Periodusos légzés akkor keletkezik, ha a felső légzőközpontokat akár késsel iktatjuk ki, mint azt *Mansfeld* és *Tyukody* (1, 2), *Mansfeld* és *Humori* (3) tették, akár valami más ártalomra, mint pl. saját kísérleteimben túlságosan magas hőmérséklet hatására elpusztulnak. (3. ábra.) Ilyenkor ugyanis megindul a küzdelem a gátlóközpont és a nyúltagyi légzőközpont között. Tehát a gátlóközpont és egy aktív központ párharca eredményezi a periodusos légzést. Megjegyzendő, hogy ezek a megállapítások nem annyira *Cheyne Stokcs* légzésre, mint inkább a periodusos légzés ama formájára vonatkoznak, amely csoportosult görcsös légvételekből áll (*Biot* típus).

**Összefoglalás.** 1. A vizsgálatok célja az volt, hogy a légzést szabályozó központok közül melyik érzi meg a vér emelkedett hőmérsékletét, ami a kutyákra jellemző és a hőszabályozás szolgálatában álló lihegést okozza. A vizsgálatokkal kiderült, hogy a különböző légzőközpontok hővel szemben különböző érzékenységet tanúsítanak, úgyhogy a hőbénulás először a hídbeli légzőközpontot, majd a pontobulbaris gátlóközpontot éri és csak végül szünteti meg a nyúltagyi központ működését. Ezáltal vértelen úton sikerült újabb bizonyítékát találni annak, hogy a légzőmozgásokat nem egy, hanem több központ szabályozza.

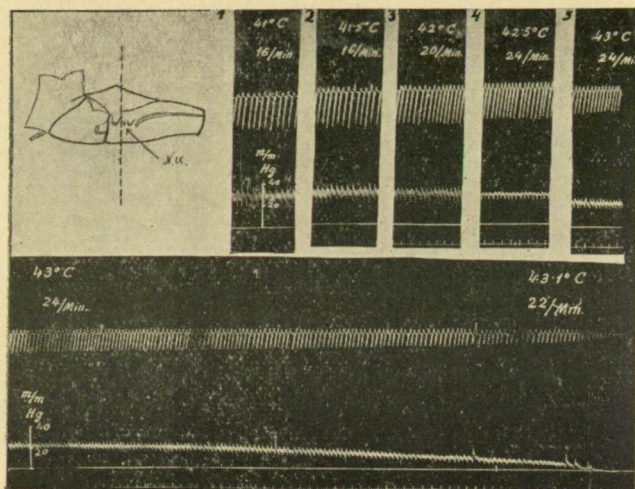
2. A nyúltagyi központ a vér felmelegedését éppoly kevésbé érzi meg, mint a vér chemiai összetételét, míg a hídbeli központ már jóval érzékenyebb hőhatásokkal szemben, de a kutyákra jellemző hőlihegés nem innen, hanem a köztiagyból (diencephalon) indul ki, amely hőhatásokra legérzékenyebb.

3. A köztiagy további szerepe a légzőmozgásokban az, hogy rajta keresztül történik a bőr, nyálkahártyák és agyburkok felőli hő-, illetve fájdalomingerekre a légzés reflexes megváltozása.

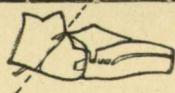
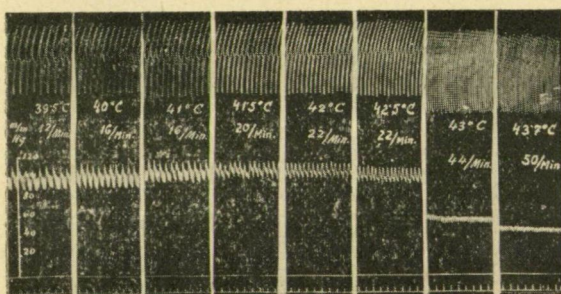
4. A légzés központi szabályozásában a nagyagykéreg is szerepet játszik, mégpedig olyan értelemben, hogy gátolja a köztiagy izgalmát, amelyet a vér emelkedett hőmérséklete és az említett környéki ingerek váltanak ki.

5. A periodusos légzés keletkezésére irányuló vizsgálatok azt mutatják, hogy az akkor is bekövetkezik, ha a felsőbb légzőközpontokat *hőbénulással* iktatjuk ki és így, mint azt *Mansfeld* és *Tyukody*, majd *Mansfeld* és *Hátori* átmetzési kísérletekben találták, megindulhat a küzdelem a *Mansfeld* és *Tyukody*-féle pontobulbaris gátlóközpont és a nyúltagyi légzőközpont között. Egyetlen légzőközpont: a nyúltagyi központ periodusos légzésre nem képes, hanem magas hőmérséklet hatására automataszerű működés közben pusztul el.

**Irodalom:** 1. *G. Mansfeld* u. *Fr. v. Tyukody*: Atemzentrum und Narkose. Arch. internat. Pharmacodynamie. 54, 219, (1936). — 2. *G. Mansfeld* u. *Fr. v. Tyukody*: Über periodische Atmung. Arch. internat. Pharmacodynamie, 57, 335, (1937). — 3. *G. Mansfeld* u. *A. Hátori*: Untersuchungen über die zentrale Regulierung der Atmung. Arch. internat. Pharmacodynamie. 60, 179 (1938). — 4. *T. Lumsden*: Observations on the respiratory centres in the cat. Journ. of Physiol., 57, 153 (1923). — Observations on the respiratory centres. ugyanott, 57, 354 (1923). — The regulation of respiration. I. és II. ugyanott 58, 81 és 111 (1924). — 5. *R. Schoen*: Untersuchungen über die cerebrale Innervation der Atmung I. és II. Naunyn Schmiedeberg's Arch. 135, 155 (1928). — 138, 339 (1928). — 6. *G. Stella*: On the site of the respiratory centres. Arch. internat. Pharmacodynamie. 57, 349 (1937). — 7. *C. Heymans*: Le sinus carotidien et les autres zones vasosensibles réflexogènes, Monogr. de la Rev. belge. Sci. Med., (1929). — *C. Heymans*, *J. J. Bouchaert* et *P. Regniers*: Le sinus carotidien. Monogr., 2e édit., Paris, Doin et Cie édit. (1933). — 8. *Lásd U. S. Euler* und *G. Liljeström*: Proceedings of the XV. Internat. Physiol. Congr. p. 87. — 9. *A. G. Teregulow*: Zur Frage der Existenz von Atmungszentren in den vorderen Abschnitten der Medulla oblongata, Pflügers Arch. 221, 486 (1929). — 10. *V. E. Henderson* and *T. A. Sweet*: On the respiratory centre. Amer. J. Physiol. 91, 94 (1929). — 11. *V. E. Henderson* and *E. H. Cragie*: On the respiratory centre. Amer. J. Physiol. 115, 520 (1936).

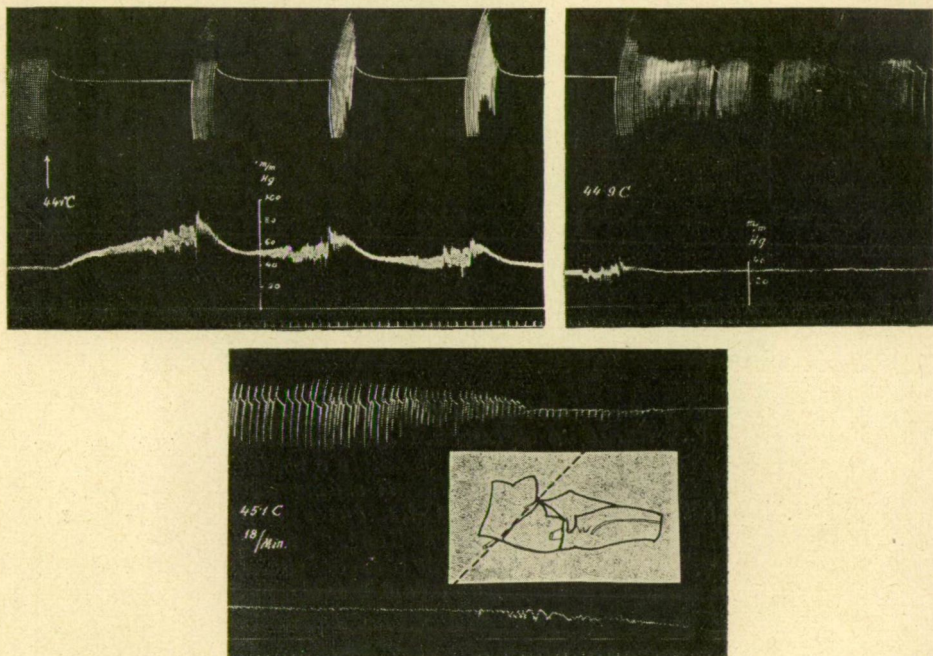


1. ábra. Magas hőmérséklet hatása a nyúltagy légzőközpontjára. Kísérlet 1939 V. 2-án. 14 kg-os kutya. Metszés közvetlenül a IX. agyideg kilépése felett. 1. Az állat hőmérséklete a műtét végére spontán 41° C-ra emelkedik, a légzés percenkénti száma 16. 2—5. 45 perces melegítés hatására a hő eléri a 43° C-t, a légzés pedig 16-ról 24-re szaporodik. 6. Ilyen magas hőmérséklet ellenére aránylag gyér, egyenletes ritmus egészen a halálig. Fenn légzésgörbe. Lent vérnyomás, abscissa, idő. Időjelzés 6 másodperc.



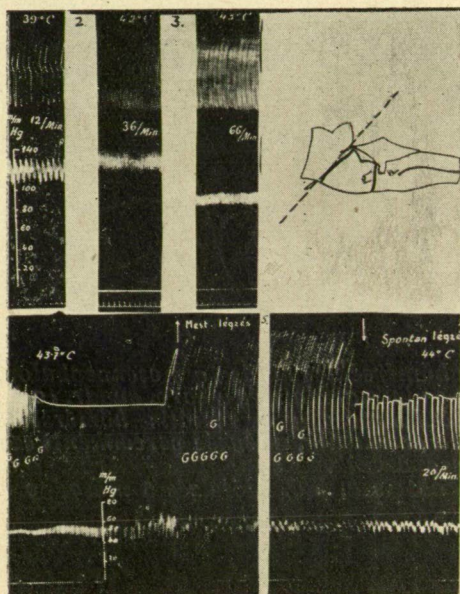
2. ábra. Magas hőmérséklet hatása a hídbeli légzőközpontra. Kísérlet 1938 X. 19-én. 14.5 kg-os kutya. Metszés a corp. quadr. alatt a híd felső szélé mentén, kisagy eltávolítva. 1 óra 40 perces melegítés hatására a rectalis hőmérséklet egyenletesen 39.5° C-ról 43.7° C-ra emelkedik, a légzés percenkénti száma pedig fokozatosan 12-ről 50-re szaporodik. Fenn légzésgörbe. Lent vérnyomás, abscissa, idő. Időjelzés 5 másodperc.





3. ábra. A légzőmozgások központi szabályozásának felbomlása magas hőmérsékleten. Kísérlet 1938 X. 19-én. 14.5 kg-os kutya. Kisagy, corp. quadr. eltávolítva. 1 óra 40 perces melegítés hatására a hőmérséklet magasra emelkedik és a légzés megszaporodik (lásd 2. ábra). 1. 10 perccel később. A végbél hőmérséklete eléri a  $44^{\circ}\text{C}$ -t. A szapora légzés megszűnik: apnoe, majd szabályos periodusos légzés. 2. 2 perc múlva. A gátlóközpont haldoklása közben a légzőperiódusok mindinkább összefolynak. Hőmérséklet  $44.9^{\circ}\text{C}$ . 3. 5 perc múlva a hőmérséklet  $45.1^{\circ}\text{C}$ . Gyér nyúltagyi kapkodó légzés (gasp), majd exitus. Fenn: légzésgörbe. Lent: vérnyomás, abscissa, idő. Időjelzés 5 másodperc.

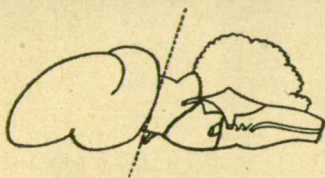
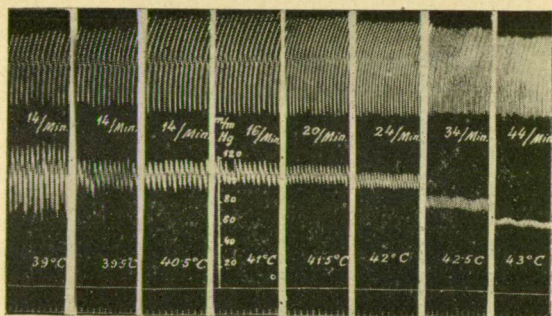




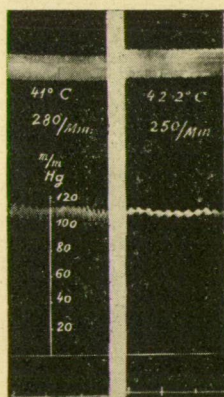
4. ábra. A légzőmozgások központi szabályozásának felbomlása magas hőmérsékleten. Kísérlet 1938 X. 11-én, 24 kg-os kutya. Kisagy. corp. quadr. eltávolítva. 1—3. A légzés 1 óra és 45 percig tartó melegítés hatására fokozatosan szaporodik. 4. A szapora normális légvételek közé időnként kapkodó (gasping) légvételek keverednek (G), miközben a végbél hőmérséklete eléri a  $43.7^{\circ}\text{C}$ -t. Ekkor a légzés hirtelen megszűnik. Másfélperces apnoe után mesterséges légzés. ↑ Közben spontán légvételek (G). 5. Félperc múlva. Mesterséges légzés megszüntetve. ↓ A gyér nyúltagyi kapkodó légzés (gasp) változatlan ritmusban folytatódik: hőmérséklet  $44^{\circ}\text{C}$  légzésszám 20. Fenn: légzésgörbe. Lent: vérnyomás, abszcissa, idő. Időjelzés 5 másodperc.





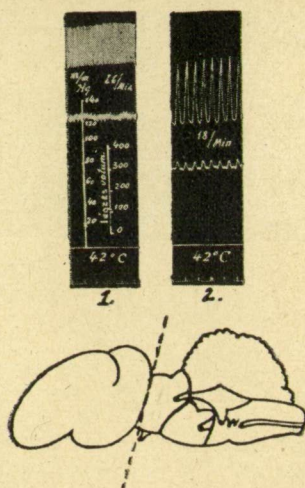


5. ábra. Magas hőmérséklet hatása a mesencephalonra. Kísérlet 1938 IX. 29-én. 15 kg-os kutya. Metszés a corp. quadr. coll. sup. felett. Másfélórás melegítés hatására a rectális hőmérséklet egyenletesen 39° C-ról 43° C-ra emelkedik, a légzés percenkénti száma fokozatosan 14-ről 44-re szaporodik. Fenn: légzésgörbe. Lent: vérnyomás abszissa, idő. Időjelzés 5 másodperc.

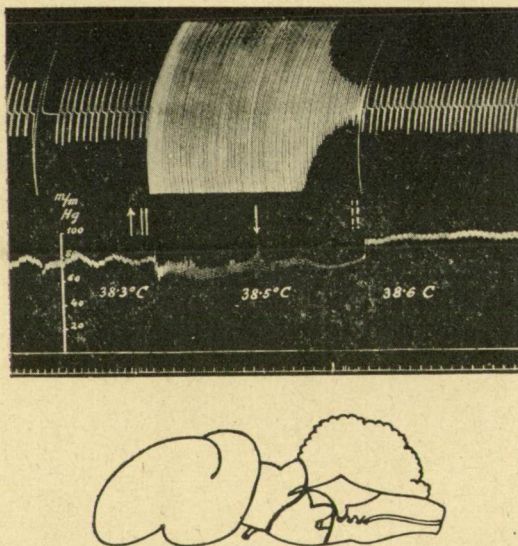


6. ábra. Köztiagy érzékenysége a vér hőmérsékletének emelkedésére. Kísérlet 1939 X. 18-án. 18.5 kg-os kutya. A nagykéreg eltávolítva, az aether narcosis megszüntetve. 1. A hőmérséklet a műtét végére spontán 41° C-ra emelkedik és az állat szabályosan liheg. A légzés percenkénti száma 280. 2. 1 óra múlva: a lihegés csaknem változatlan. Hőmérséklet 42.2° C. Fenn: légzésgörbe. Lent: vérnyomás, abszissa, idő. Időjelzés 6 másodperc.



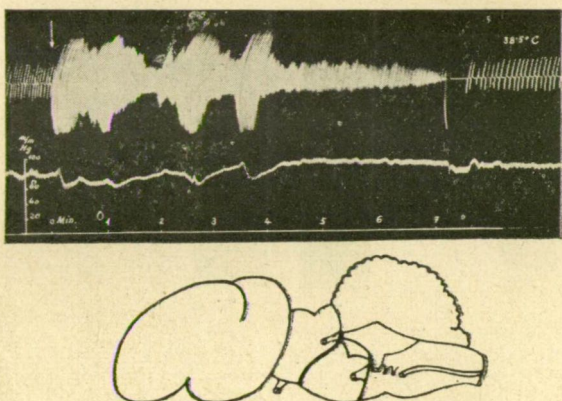


7. ábra. A lihegést szabályozó központ megállapítása. Kísérlet 1938 VI. 20-án, 23.5 kg-os kutya. 1. Nagykéreg eltávolítva. Hőmérséklet a műtét végén  $42^{\circ}\text{C}$ . Az állat szabályosan liheg. 2. A köztiagy eltávolítása után a lihegés nyomban megszűnik. Fenn: légzésvolumen-görbe. Lent: vérnyomás, abscissa, idő. Időjelzés 5 másodperc.

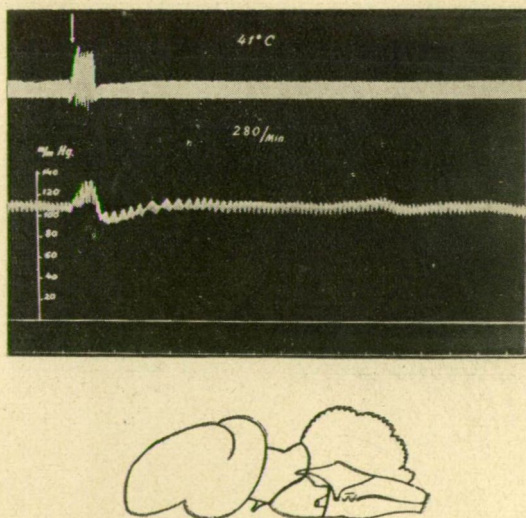


8. ábra. Melegítés hatására jelentkező légzési reflex. Kísérlet 1938 VI. 26-án, 12 kg-os kutya. Nagyagykéreg eltávolítva; köztiagy megtartva. Nyugodt légzés. ↑ melegítés megkezdve, || 5 perc szünet. 5 perces melegítés nyomán igen szapora, erőltetett, mély tachypnoe expiratorius dyspnoeával. Közben a rectális hőmérséklet  $38.3^{\circ}\text{C}$ -ról  $38.5^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedik. ↓ melegítés megszüntetve, || 2 perc szünet. Az eredeti normális légzés visszatér annak ellenére, hogy a hőmérséklet  $38.6^{\circ}\text{C}$ -ra tovább emelkedik. Fenn: légzésgörbe. Lent: vérnyomás, abscissa, idő. Időjelzés 5 másodperc.

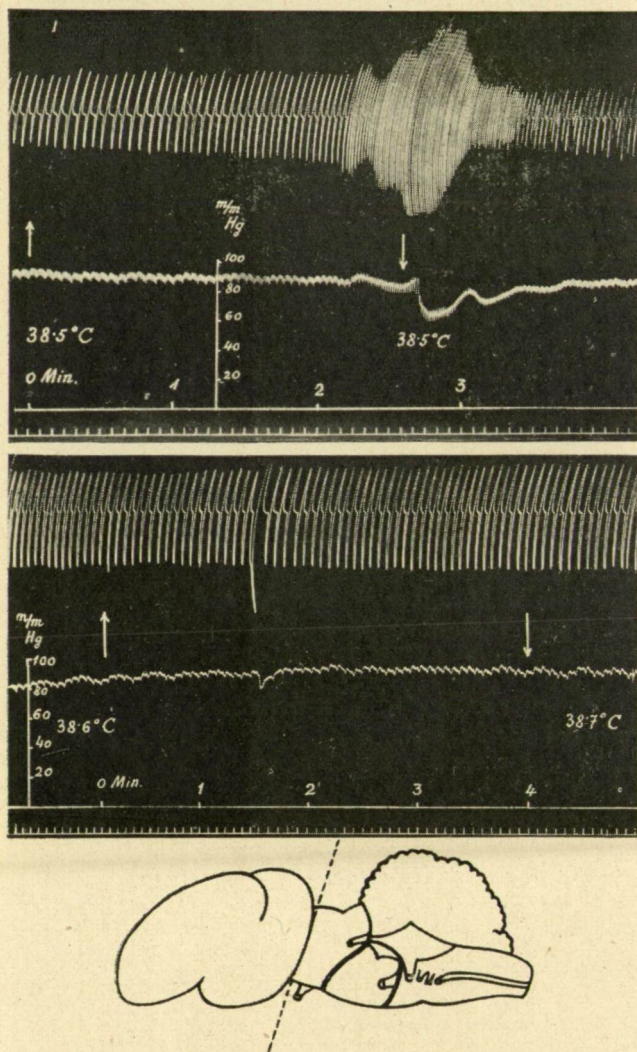




9. ábra. Légzési reflex fájdalomra. Kísérlet 1938 VI. 23-án. 10 kg-os kutya. Nagyagyagkérreg eltávolítva; köztiagy megtartva: normális ritmusú légzés. ↓ hőmérő bevezetése a végbélbe. Ennek következtében 7 percig tartó viharos légzés fejlődik ki. Utána sóhaj és rövid hyperventillációs apnoe. Hőmérséklet a kísérlet végén 38.5° C. Fenn: légzésgörbe. Lent: vérnyomás, abszcissa, idő. Időjelzés 5 másodperc.



10. ábra. Lihegő állat reflexlégzése egyik végtagjának megmozgatására. Kísérlet 1939 X. 18-án. 18.5 kg-os kutya. Nagykéreg eltávolítva; köztiagy megtartva. Hőmérséklet a műtét végén 41° C, a légzés percenkénti száma 280. ↓ a bal hátsó lábat megmozgatjuk, amelynek hatására mély tachypnoe jelentkezik expiratorius dyspnoeal. Fenn: légzésgörbe. Lent: vérnyomás, abszcissa, idő. Időjelzés 6 másodperc.



11. ábra. Melegítés hatására jelentkező légzőreflex központjának megállapítása. Kísérlet 1938, VI. 28-án, 10 kg-os kutya. 1. A nagy-agykéreg eltávolítva, köztiaggy megtartva. Az állatot  $\uparrow\downarrow$  között hő-sugárzó lámpával melegítjük, amire szép reflexlégzéssel válaszol. 2. A köztiaggy eltávolítása után megismételt néhány perces melegítés  $\uparrow\downarrow$  már hatástalan. Fenn: légzésgörbe. Lent: vérnyomás, abszcissa, idő. Időjelzés 5 másodperc.

Felelős kiadó: Hármory Artúr dr.

92.975. — Athenaeum.

Felelős: Kárpáti Antal igazgató.



# ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN

ZUGLEICH FORTSETZUNG DER  
ZEITSCHRIFT FÜR EXPERIMENTELLE  
PATHOLOGIE UND THERAPIE

HERAUSGEGEBEN VON

E. ABDERHALDEN-HALLE, G. v. BERGMANN-BERLIN, H. BOHNENKAMP-FREIBURG, TH. BRUGSCH-BERLIN, M. BÜRGER-LEIPZIG, E. ENDERLEN-STUTTGART, H. EPPINGER-WIEN, W. FREY-BERN, H. v. HABERER-KÖLN, H. E. HERING-KÖLN, W. KNIPPING-KÖLN, H. LÖHR-KIEL, W. NONNENBRUCH-FRANKFURT A. M., C. v. NOORDEN-WIEN, E. PAYR-LEIPZIG, H. REINWEIN-GIESSEN, F. SAUERBRUCH-BERLIN, F. SCHELLONG-PRAG, A. SCHITTENHELM-MÜNCHEN, E. SCHÜTZ-MÜNSTER I. WESTF., W. STEPP-MÜNCHEN, W. STRAUB-MÜNCHEN, F. TIEMANN-BONN, W. TRENDLENBURG-BERLIN, P. UHLENHUTH-FREIBURG I. BR., A. VANNOTTI-LAUSANNE, F. VOLHARD-FRANKFURT A. M., K. WEZLER-FRANKFURT A. M.

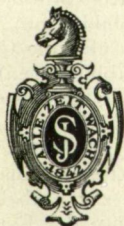
REDIGIERT VON

A. SCHITTENHELM W. TRENDLENBURG

*Sonderdruck aus 108. Band, 6. (Schluß-) Heft*

A. Hátori:

Die Wirkung hoher Temperaturen  
auf die zentrale Regulierung der Atmung.



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1941



Die Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin erscheint zwanglos, in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden von 40 bis 50 Bogen Umfang vereinigt werden.

Die einlaufenden, zum Abdruck angenommenen Arbeiten gelangen, mit dem Datum des Einganges versehen, so schnell wie irgend möglich zur Veröffentlichung.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von RM. 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle RM. 30.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht, und zwar bis zum 31. Dezember desjenigen Kalenderjahres, das auf das Jahr des Erscheinens folgt. Hieraus ergibt sich, daß grundsätzlich nur Arbeiten angenommen werden können, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich. Weitere 160 Exemplare werden, falls bei Rücksendung der 1. Korrektur bestellt, gegen eine angemessene Entschädigung geliefert. Darüber hinaus gewünschte Exemplare müssen zum Bogennettopreise berechnet werden. Mit der Lieferung von Dissertationsexemplaren befaßt sich die Verlagsbuchhandlung grundsätzlich nicht; sie stellt jedoch den Doktoranden den Satz zur Verfügung zwecks Anfertigung der Dissertationsexemplare durch die Druckerei.

Aufnahmebedingungen s. 3. Umschlagseite.

Manuskriptsendungen werden bis auf weiteres erbeten an:

Verlagsbuchhandlung Julius Springer, Berlin W 9, Linkstr. 22/24

**Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 22/24**

*Fernsprecher: 21 81 11. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin.*

108. Band.

## Inhaltsverzeichnis.

6. (Schluß-)Heft.  
Seite

<b>Gaal, István und Miklós Szabó.</b> Das Verhalten des retikuloendothelialen Systems bei B <sub>1</sub> -Hypovitaminose . . . . .	667
<b>Blazsó, S. und Maria Várady.</b> Die Rolle der Nebenniere bei toxischen Krankheiten der Säuglinge und Kinder. (Mit 5 Tabellen) . . . . .	670
<b>Hátori, A.</b> Die Wirkung hoher Temperaturen auf die zentrale Regulierung der Atmung. (Mit 11 Textabbildungen) . . . . .	676
<b>Koch, Fr. E.</b> Untersuchungen über die Eignung des Stichlings als Testobjekt zur Prüfung analeptischer Wirkstoffe im Narkoseweckversuch. (Mit 2 Textabbildungen) . . . . .	695
<b>Kabelitz, Gerhard.</b> Untersuchungen über die Wirkung von Leberextraktpräparaten auf die Blutkatalase. (Mit 1 Textabbildung) . . . . .	700
<b>Papayanopoulos C., und S. Thaddea.</b> Blutdiastase und Milz. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . .	708
<b>Oettel, Hansjürgen.</b> Über „Paradoxe Digitaliswirkung“. Ein Beitrag zur Beziehung zwischen chemischer Konstitution und biologischer Wirkung der Herzglucoside. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . .	713
<b>Schaefer, Werner.</b> Untersuchungen über die Gefäßzerreißlichkeit bei internen Erkrankungen. (Mit 16 Textabbildungen) . . . . .	725
<b>Meister, Elisabeth.</b> Über die Zählung der Thrombozyten. . . . .	742
<b>Höra, Julius.</b> Wiederauferstehung der Schlummerzellentheorie? Stellungnahme zu den Arbeiten Busse Grawitz. (Mit 5 Textabbildungen) . . . . .	757
<b>Dyckerhoff, H., R. Marx und W. Ziegler.</b> Anaphylaxie und Blutgerinnung . . . . .	772
<b>Hachmeister, W.</b> Tierexperimente zur Emboliefrage. Unter besonderer Berücksichtigung der Gesamtmenge der Emboli . . . . .	780
<b>Marquardt, Peter.</b> Über die Bedingungen einer Blutdruckwirkung der Bernsteinsäure. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . .	788
<i>Autorenverzeichnis</i> . . . . .	793



(Aus dem Pharmakologischen Institut [Direktor: o. ö. Prof. Dr. *G. Mansfeld*] der kgl. ung. Elisabeth-Universität in Pécs und der Medizinischen Klinik [Direktor: Dr. *St. Rusznyák* o. ö. Prof.] der kgl. ung. Horthy Miklós-Universität in Szeged].)

## Die Wirkung hoher Temperaturen auf die zentrale Regulierung der Atmung.

Von

Dr. A. Hámori.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. November 1940.)

Die Versuchsergebnisse von *Mansfeld* und *Tyukody*<sup>1, 2</sup>, *Mansfeld* und *Hámori*<sup>3</sup>, *Lumsden*<sup>4</sup>, *Schoen*<sup>5</sup> sprechen deutlich dafür, daß die Atembewegungen durch mehrere Zentren reguliert werden. Nach der Ausschaltung des Großhirns und Kleinhirns lassen sich noch zumindest drei Atemzentren unterscheiden, die im Hirnstamm untereinander angeordnet sind. Das oberste dieser Zentren liegt in der oberen Hälfte der Brücke; das mittlere, ein Hemmungszentrum, zeigt pontobulbäre Lokalisation; das unterste, das Atemzentrum der Medulla oblongata, liegt unterhalb der Abgangsstelle des VIII. Hirnnerven und etwa 5 mm oberhalb der Spitze des Calamus scriptorius. Zu dieser Feststellung gelangten wir auf folgendem Wege: zunächst fanden wir, daß Hunde nach der Abtragung des Großhirns und Kleinhirns regelmäßig atmen. Wird die obere Brückenhälfte abgetragen, dann setzt die Atmung zunächst aus, um aber bei Fortsetzen der Abtragung wieder einzusetzen. Nach der teilweisen Entfernung des Hemmungszentrums kommt es zum periodischen, nach vollständiger Entfernung desselben zu regelmäßigem, medullärem Atmen.

*Mansfeld* und *Tyukody*<sup>1, 2</sup>, ferner *Mansfeld* und *Hámori*<sup>3</sup> konnten nicht nur die genaue anatomische Lage der erwähnten Atemzentren beschreiben, sondern auch ihre Funktion beleuchten. Im Gegensatz zu *Stella*<sup>6</sup> gelang es nämlich mit Hilfe vervollkommneter Verfahren zu beweisen, daß das Atemzentrum des verlängerten Marks auf die CO<sub>2</sub>-Tensionsschwankungen des Blutes kaum reagiert; ebenso wie das Atemzentrum der Tiere niedriger Ordnung auf die Änderung der Blutgase kaum anspricht. Im Zusammenhang mit dieser Feststellung konnten wir nachweisen, daß das medulläre Zentrum auch von seiten der Chemo-rezeptoren des Sinus caroticus nicht reizbar ist, was durch die Nachuntersuchungen *Stellas*<sup>6</sup> bestätigt worden ist. Unserer Ansicht nach stellt demnach das medulläre Zentrum der Warmblüter bloß eine primitive Form der Atmung dar und ist als phylogenetisches Erbe anzusprechen; über demselben liegt ein Hemmungszentrum. Das auf CO<sub>2</sub> empfindliche, also eigentlich das Regulierzentrum, befindet sich an einer höher gelegenen

Stelle, in der Brücke; die Rolle des Kleinhirns bei der Atemregulierung bildet einstweilen noch den Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Mit Hilfe der hier beschriebenen Untersuchungen wollten wir feststellen, welches von den erwähnten Atemzentren auf die Erhöhung der Bluttemperatur anspricht und bei Hunden das durch gesteigerte Wärme bewirkte Keuchen auslöst; dieses dient bekanntlich als Ersatz der fehlenden Schweißdrüsen zur Wärmeabgabe. Im Laufe der Versuche gelang es nicht nur, diese Frage zu klären, sondern es konnten auch noch andere wichtige Ergebnisse erzielt werden. Bei hohen Temperaturen, die durch die Erwärmung der Tiere erzeugt worden waren, geriet nämlich die zentrale Regulierung der Atembewegungen in Unordnung, da sich die Wärmelähmung der verschiedenen Atemzentren nicht auf einmal, sondern nacheinander — und zwar von oben nach unten — einstellte. Wir beobachteten daher dieselbe Änderung der Atmung, wie sie bei der Abtragung der einzelnen Hirnstammteile mit Hilfe von Reihenschnitten zu sehen war. Es ist uns demnach gelungen, die verschiedenen Atemzentren nicht nur durch Schnitte, sondern auch durch Hyperthermie voneinander zu trennen, somit auf unblutigem Wege nachzuweisen, daß es mehrere Atemzentren gibt. Durch diese Versuche gewinnt man also einen Einblick in die zentrale Regulierung der normalen Atmung und — unter den pathologischen Atmungsformen — in den Entstehungsmechanismus der periodischen Atmung.

### Versuchsverfahren.

Die Versuche wurden durchwegs an Hunden ausgeführt. Im wesentlichen bedienen wir uns der von *Mansfeld* und *Tyukody*<sup>1</sup> ausgearbeiteten Verfahrens, mit dessen Hilfe es möglich ist, die zentrale Atemregulierung nach Abtragung der Hirnrinde, bei dem aus der Äthernarkose erwachten Tier unter Ausschluß psychomotorischer Faktoren zu beobachten. Einzelheiten sind in der Originalabhandlung nachzulesen.

Unsere Technik zeigt in den Fällen, da die Atmungsreaktion des Zwischenhirns untersucht wurde, eine geringe Abweichung von der ursprünglichen Vorschrift. Es wurde dann vor der Gehirnopration beiderseits die A. carotis externa und interna unmittelbar oberhalb des Sinus caroticus unterbunden. Dabei war sorgfältigst darauf zu achten, daß die Sinusnerven unverletzt bleiben. Hierauf wurden die beiden Großhirnhemisphären freigelegt, die Hirnrinde möglichst stumpf abgetragen und das Zwischenhirn vorsichtig mit Watte bedeckt. Durch die hoch angelegte Ligatur der Carotis konnten wir stärkere Blutungen vermeiden, zugleich blieb die Funktion des Sinus caroticus unbeeinträchtigt, die nach *Heymans* und seinen Mitarb.<sup>2</sup> eine wichtige Rolle bei der Atemregulierung spielt. Das Zwischenhirn wurde durch die Aa. vertebrales ernährt und funktionierte ungestört.

Zwecks Abtragung des Zwischenhirns zogen wir zunächst in der Höhe der Corpora quadrigemina einen Faden unter den Hirnstamm hindurch. Dann wurde der Hirnstamm mit einer Rasierklinge unmittelbar (oralwärts) vor den Colliculi superiores durchtrennt und die Art. basilaris bzw. der die Fortsetzung derselben bildende Circulus arteriosus cerebri (Willisi) unterbunden.

Sollte zu dem Versuch ein Kleinhirntier verwendet werden, oder wollten wir von dem Gehirn noch mehr abtragen, dann unterließen wir die Ligatur der Art.

carotis; in derartigen Fällen kann man nämlich die erwähnten Gefäße innerhalb des Schädels tamponieren.

Zur Aufnahme der Atemkurve diente folgende Einrichtung: in die Trachea wird eine T-Kanüle befestigt; durch den einen Schenkel derselben atmet das Versuchstier, während der andere Schenkel — in dessen Verlauf ein kurzes Capillarröhrchen eingeschaltet ist — mit der *Marey*-Trommel in Verbindung steht. Die Minutenzahl der Atemzüge wird auf Grund der in den Luftwegen entstehenden Druckschwankungen registriert. Der Blutdruck wird mit Hilfe eines in die Art. femoralis eingeführten Hg-Manometers bestimmt.

In einigen Fällen bestimmten wir nicht nur die Zahl der Atemzüge i. d. M., sondern auch das Atemvolumen — wie bei den Versuchen von *Mansfeld* und *Hámori*<sup>3</sup>. Zu diesem Zwecke verwendeten wir nach *Haldane* und *Priestley*<sup>8</sup> den Körperplethysmographen. Der Plethysmograph stand mit Hilfe einer Röhre mit einem Spirometer in luftdichter Verbindung; durch letzteren wurden die Änderungen des Thoraxvolumens quantitativ registriert. Eine andere kurze Röhre, die die Wand des Kastens luftdicht durchbohrte, wurde mit der Trachea verbunden; durch diese konnte das Tier Zimmerluft einatmen. Schließlich befand sich noch ein drittes, dünneres Röhrchen in der Wand des Plethysmographenkastens, das nach innen mit der Art. femoralis, nach außen mit dem Hg-Manometer kommunizierte und zur Registrierung des Blutdrucks diente.

### *Versuche.*

Wie schon erwähnt, untersuchten wir bei unseren Versuchen den Einfluß der Erwärmung auf die verschiedenen Atemzentren. Nach Vollendung der entsprechenden Gehirnoperation bedeckten wir den Kopf der Tiere mit mehrfachen Watteschichten, um die Abkühlung des freigelegten Gehirns zu vermeiden. Hierauf wurden die Tiere durch strahlende Wärme (unter Benützung einer entsprechenden Lampe als Strahlenquelle) allmählich erwärmt und dabei beobachtet, inwieweit der Atemrhythmus bei Erhöhung der Körpertemperatur eine Änderung erfährt. Die Lampe hing 50 cm über dem Operationstisch; die Körpertemperatur wurde im Rectum gemessen. Wie auch von anderer Seite beobachtet worden ist, kommt es nach Gehirnoperationen häufig zum Anstieg der Körpertemperatur; wir konnten ebenfalls öfters Temperaturen von 40 und sogar 42° C messen, obwohl die Tiere während der Operation nicht erwärmt worden waren. Mit der Erwärmung begannen wir erst nach Abschluß der Operation und konnten in 1—2 Stunden sehr hohe Temperaturen erzielen.

Zuerst trachteten wir die Wärmeempfindlichkeit des Atemzentrums der Medulla oblongata zu erforschen. Später wurden immer weniger Gehirnteile abgetragen; wir gingen also vom einfachsten Zustand aus und waren bestrebt, allmählich die Reaktion von immer mehr Atemzentren kennen zu lernen.

### *Die Wirkung hoher Temperaturen auf das medulläre Atemzentrum.*

Um festzustellen, ob das medulläre Atemzentrum auf die Erhöhung der Bluttemperatur anspricht, wurden sämtliche höheren Zentren ab-

getragen und die Tiere erwärmt. Vor der Besprechung der Einzelheiten unserer Versuchsergebnisse soll auf die Schwierigkeiten der Operation hingewiesen werden.

Wie schon erwähnt, setzt die medulläre Atmung nach der Abtragung des Hemmungszentrums ein. Dies trifft in jedem Fall zu; der Versuch gelingt jedoch nur dann einwandfrei, wenn der zuletzt geführte Schnitt

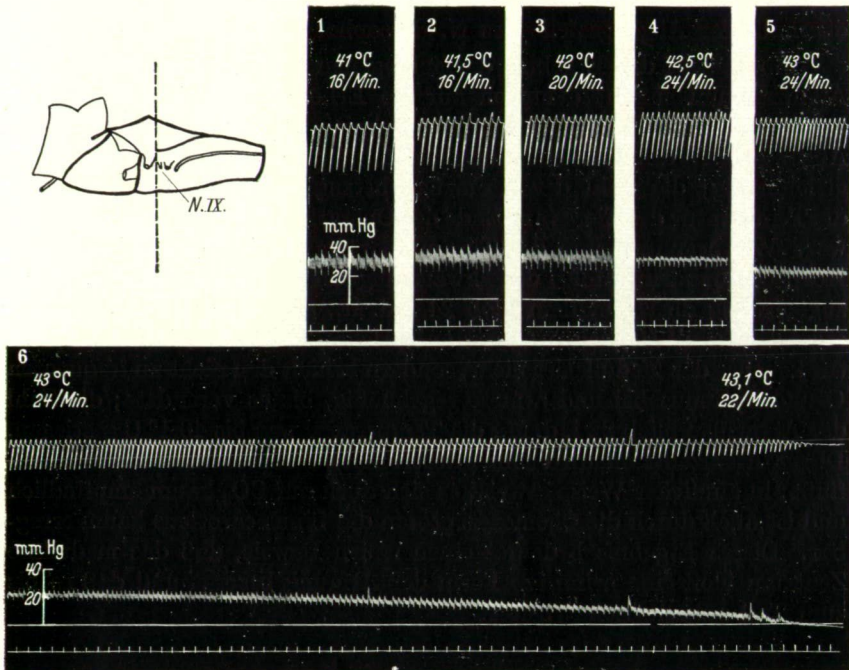


Abb. 1. Die Wirkung hoher Temperaturen auf die Atemzentren der Medulla oblongata. Versuch am 2. 5. 39; Hund 14 kg; Schnittführung unmittelbar oberhalb der Abgangsstelle des IX. Hirnnerven. 1 die Körpertemperatur des Tieres ist am Ende der Operation spontan auf 41° gestiegen; 16 Atemzüge in der Minute. 2—5 nach 45 Min. Erwärmung: Temperatur auf 43° gestiegen; Atemzüge: 24 in der Minute. 6 trotz hoher Temperatur verhältnismäßig langsamer gleichmäßiger Rhythmus bis zum Tode. Oben Atemkurve, unten Blutdruck, Abszisse. Zeit 6 Sek.

genau durch die Grenze zwischen dem medullären und Hemmungszentrum hindurch geht. Wird nämlich der Hirnstamm zu hoch durchtrennt dann ist die Abtragung des Hemmungszentrums unzulänglich, zwischen dem Rest des letzteren und dem darunter gelegenen aktiven Zentrum entwickelt sich ein Wettstreit und die Atmung wird periodisch. Unter diesen Umständen kann man nicht beurteilen, ob die Erhöhung der Körpertemperatur eine Wirkung ausübt oder nicht.

Wird hingegen der Schnitt zu niedrig geführt, dann verletzt man das medulläre Zentrum. Es kann allerdings auch so noch zum gleichmäßigen

Atmen kommen, das Zentrum hört aber bald auf zu arbeiten und das Tier verendet an Atemlähmung, bevor es noch zur Erhöhung der Temperatur gekommen wäre. Die günstigsten Bedingungen sind gegeben, wenn der Hirnstamm unmittelbar oberhalb der Abgangsstelle des IX. Hirnnerven durchtrennt ist. Dies entspricht den anatomischen Verhältnissen, wobei auch individuelle Schwankungen beachtet werden. Nach *Mansfeld* und *Hámori*<sup>3</sup> liegt die untere Grenze des Hemmungszentrums meist oberhalb der Abgangsstelle des N. glossopharyngeus.

Abb. 1 zeigt das Ergebnis der gelungenen Operation: das medulläre Atemzentrum spricht demnach auf die Erhöhung der Bluttemperatur kaum an. In diesem Fall war der Schnitt unmittelbar oberhalb der Abgangsstelle des IX. Hirnnerven geführt worden. Das Tier atmete gleichmäßig; die Zahl der Atemzüge betrug bloß 16 i. d. M., obwohl die Temperatur des Tieres am Ende der Operation bis zu 41° C angestiegen war. Wir begannen nun das Tier zu erwärmen: nach 45 Min. stieg die Körpertemperatur infolge der Erwärmung auf 43° C, die Zahl der Atemzüge betrug aber trotzdem bloß 24 i. d. M., also eine Vermehrung, die etwa dem *van't Hoff*schen Gesetz entspricht. Trotz der hohen Temperatur keuchte das Medullatier nicht, sondern behielt den nicht zu frequenten Grundrhythmus bei und atmete regelmäßig, bis es verendete; die Zahl der Atemzüge blieb 22 i. d. M., die Temperatur war bis 43,1° C gestiegen. Dieses Atemzentrum wird somit durch hohe Temperaturen kaum beeinflusst; in ähnlicher Weise erweist es sich auch auf CO<sub>2</sub> kaum empfindlich und ist auch durch die Chemorezeptoren des Sinus caroticus kaum erregbar. Dieses Ergebnis bedeutet einen neuen Beweis, daß das medulläre Zentrum bloß eine primitive Form der Atmung besorgt und daß es bis zum Tod automatisch arbeitet.

#### *Die Wirkung hoher Temperaturen auf das Brückenzentrum.*

(Dissoziation der zentralen Regulierung der Atembewegungen.)

Operation: Abtragen des Großhirns und Kleinhirns, Durchtrennen des Hirnstammes in der Höhe der Corpora quadrigemina. Die Schnittebene verläuft auf der dorsalen Seite hinter den Colliculi inferiores der Vierhügel, ventralseits entlang dem oberen Rande der Brücke.

Im Gegensatz zum medullären Zentrum reagiert dieses auf die Erhöhung der Bluttemperatur. Dem Ansteigen der Temperatur von 39,5° C auf 43,7° C entsprach eine Vermehrung der Atemfrequenz von 12 auf 50 i. d. M. Dieser Anstieg ist bedeutend stärker als es dem *van't Hoff*schen Gesetz entspräche. Die Reaktion des Brückenentrums auf Erhöhung der Temperatur tritt jedoch erst bei stärkeren Reizen in Erscheinung, denn bis 42,5° C zeigte die Zahl der Atemzüge keine nennenswerte Zunahme. Bei der frequenten Atmung, die wir im Versuch auslösen konnten, waren die Atemzüge recht tief; es handelte sich somit um tiefe Tachypnoe;



das Tier keuchte nicht. Die Frequenz dieser Atmung blieb weit hinter der Frequenz des Keuchens zurück, wie es an heißen Sommertagen bei Hunden zu sehen ist.

Bei weiter fortgesetzter Erwärmung erlitten die Atemzentren des Hirnstammes nacheinander eine Wärmelähmung; zuerst hörte das Brückenzentrum, dann das Hemmungszentrum und schließlich das

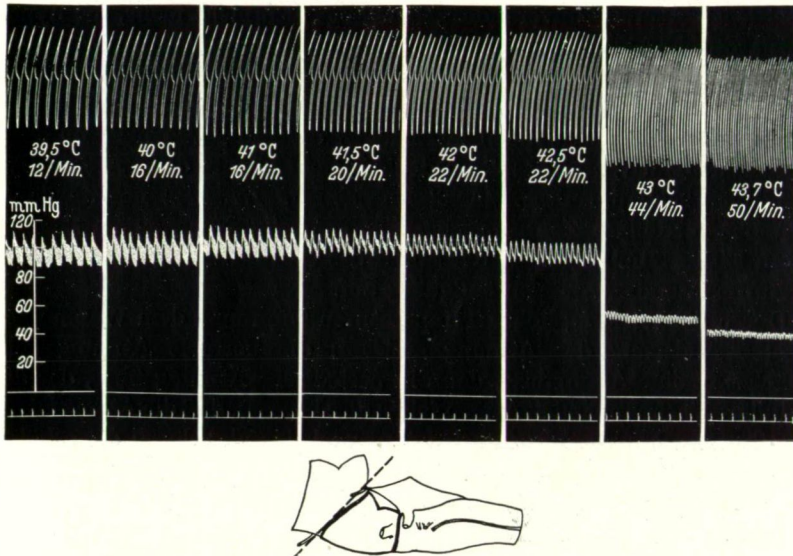


Abb. 2. Die Wirkung hoher Temperaturen auf das Brückenzentrum. Versuch am 19. 10. 38; Hund 14,5 kg; Schnitt unter den Vierhügeln entlang dem oberen Brückenrand; Kleinhirn abgetragen. Erwärmung 1 Std. 40 Min. lang; die rektale Temperatur ist allmählich von 39,5 auf 43,7 gestiegen; Zahl der Atemzüge von 12 auf 50 in der Minute. Oben Atemkurve, unten Blutdruck, Abszisse, Zeit 5 Sek.

medulläre Zentrum auf zu funktionieren. Dementsprechend machte auch die Atmung dieselben Veränderungen mit, wie wir sie anlässlich früher ausgeführter Versuche — *Mansfeld* und *Tyukody*<sup>1, 2</sup>, *Mansfeld* und *Hámori*<sup>3</sup> — nach dem schichtweisen Abtragen der Hirnstammteile beobachten konnten. Diese Versuche hatten nämlich zu folgendem Ergebnis geführt. Wird das Groß- und Kleinhirn bis zur Brücke abgetragen (Schnittebene hinter den Vierhügeln), dann atmet das Tier regelmäßig. Nach dem Abtragen der oberen Brückenhälfte setzt die Atmung mehrere Minuten lang aus. Dies besagt, daß sich in der oberen Hälfte der Brücke ein Atemzentrum befindet; das Brückenzentrum. Nach der Ausschaltung des letzteren äußert sich die Funktion des darunter gelegenen Hemmungszentrums in einer Atempause. Wird nun das Hemmungszentrum durch weitere Schnitte teilweise entfernt, so stellt sich periodisches Atmen ein, da nun der Kampf zwischen dem Hemmungszentrum — das einen Teil

seiner Arbeitsfähigkeit eingebüßt hat — und dem darunter gelegenen medullären Zentrum beginnt. Durch einen in der Nähe der Abgangsstelle des IX. Hirnnerven geführten Schnitt kann man die Hemmung vollkommen beheben. Nach dem vollständigen Abtragen des Hemmungszentrums entwickelt sich die gleichmäßige medulläre Atmung, die auf die Änderung der Konzentration der Blutgase nicht mehr anspricht. Der eigene Rhythmus des medullären Zentrums bleibt auch während der künstlichen Atmung unverändert, es gelingt also nicht mehr, die hyperventilatorische Apnoe zu erzeugen, wie dies die eben genannten Autoren<sup>1, 2, 3</sup> ebenfalls festgestellt haben. *Lumsden*<sup>4</sup> machte darauf aufmerksam, daß diese medulläre Atmung eine Reihe von eigenartigen, krampfartigen, kurzen, plötzlich ablaufenden Atemzügen darstellt, was man im Englischen mit dem Wort „gasp“ ausdrückt; man könnte diese Art der Atmung als „schnappendes Atmen“ bezeichnen. *Lumsden* nannte daher auch das medulläre Zentrum „gaspings centre“. Nach einem Schnitt, dessen Ebene 5 mm oberhalb der Spitze des Calamus scriptorius verläuft, hören die Atembewegungen endgültig auf.

Durch die Wirkung hoher Temperaturen kann man dem Wesen nach dieselbe Änderung der Atmung erzielen: die normale Atmung geht zunächst in eine Atempause, dann in periodische Atmung über, der das medulläre, „schnappende“ Atmen folgt; dies beweist, daß die Atemzentren des Hirnstammes von oben nach unten nacheinander durch die erhöhte Temperatur gelähmt werden, wie es von *Mansfeld* und *Tyukody*<sup>1</sup> für Luminal festgestellt wurde. Diese Erscheinung wird durch die weiteren Versuche bestätigt.

Nachdem das Groß- und Kleinhirn abgetragen war, durchtrennten wir den Hirnstamm hinter den Vierhügeln in der Höhe des oberen Randes der Brücke. Wie aus dem vorigen Versuch (s. Abb. 2) hervorgeht, stieg die Temperatur des Versuchstieres nach länger dauernder Erwärmung von 39,5 auf 43,7° C, die Frequenz der Atmung vermehrte sich von 12 auf 50 i. d. M. Sobald die Körpertemperatur 44,1° C erreicht hatte, hörte die frequente Atmung plötzlich auf und periodisches Atmen setzte ein, wie wenn man das Brückenzentrum operativ ausgeschaltet hätte. Nach der Wärmelähmung des Brückenzentrums begann die Funktion des Hemmungszentrums und zugleich der Kampf mit dem darunter gelegenen medullären Zentrum. Während die Funktion des Hemmungszentrums allmählich abnimmt, verschmelzen die Perioden immer mehr miteinander und es entwickelt sich schließlich die gleichmäßige, schnappende, medulläre Atmung mit ziemlich langsamem Rhythmus, als Zeichen, daß das medulläre Zentrum auf die Wärmewirkung kaum reagiert. Sobald die Körpertemperatur 45,1° C erreicht hatte, verendete dieses Versuchstier.

Bei einem anderen Versuch (Abb. 4) nahm die Atmung mit dem Ansteigen der Temperatur allmählich an Frequenz zu, um schließlich unregelmäßig zu werden; mitunter trat „Schnappen“ auf (in der Abbil-

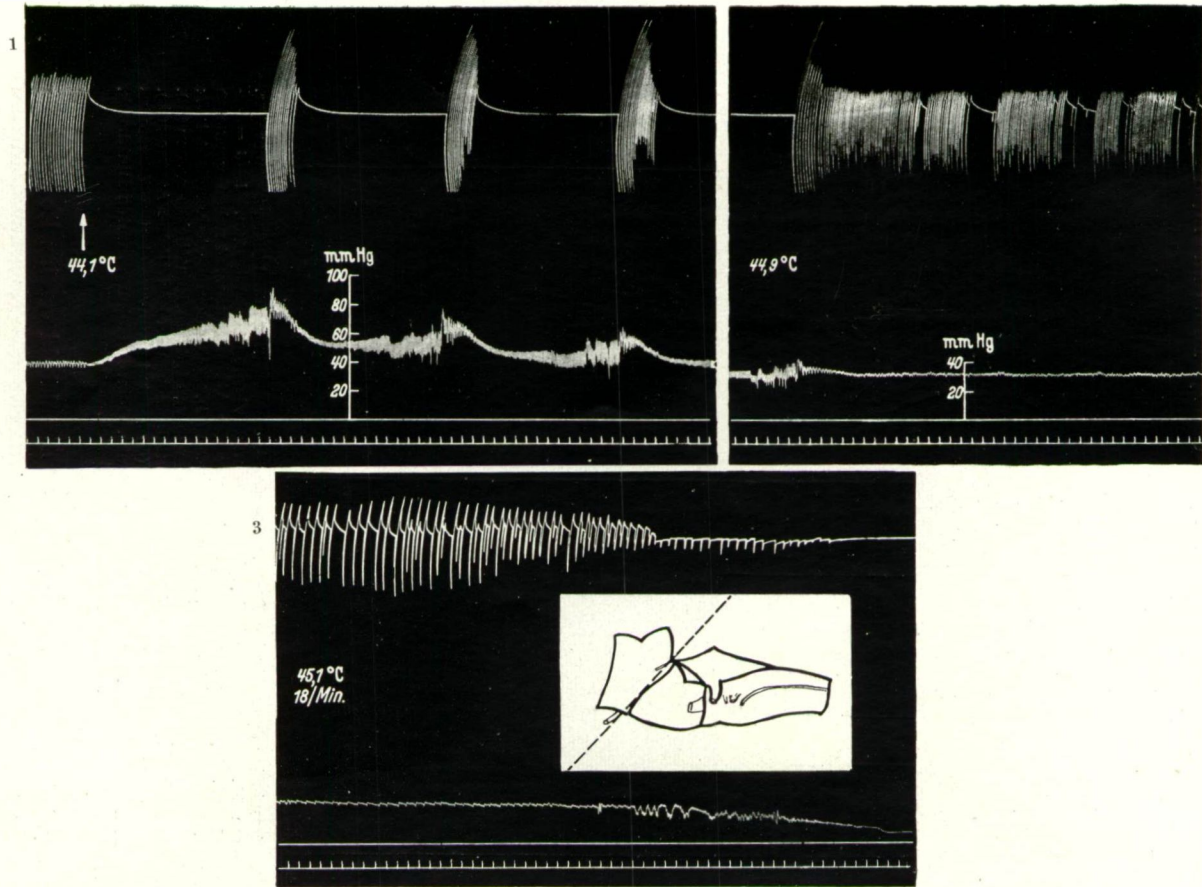


Abb. 3. Dissoziation der zentralen Regulierung der Atembewegungen bei hoher Temperatur. Versuch am 19. 10. 38; Hund 14,5 kg; Kleinhirn, Vierhügel abgetragen. Erwärmung: in 1 Std. 40 Min. starke Erhöhung der Temperatur, Steigen der Atemfrequenz (s. Abb. 2). 1 10 Min. später: Temperatur 44,1°, erhöhte Atemfrequenz hat aufgehört; Apnoe, später regelmäßiges periodisches Atmen. 2 2 Min. später: während die Funktion des Hemmungszentrums allmählich aufhört, verschmelzen die Atemperioden. Temperatur 44,9°. 3 5 Min. später Temperatur 45,1; langsames, medulläres, schnappendes Atmen (gasp); Exitus. Oben Atemkurve, unten Blutdruck Abszisse, Zeit 5 Sek.



nung mit G bezeichnet) und bei  $43,7^{\circ}$  hörte das Atmen auf. Die Funktion des Hemmungszentrums kam also hier so zum Ausdruck, wie wenn man die obere Brückenhälfte abträgt. Nach der 1,5 Min. dauernden Apnoe

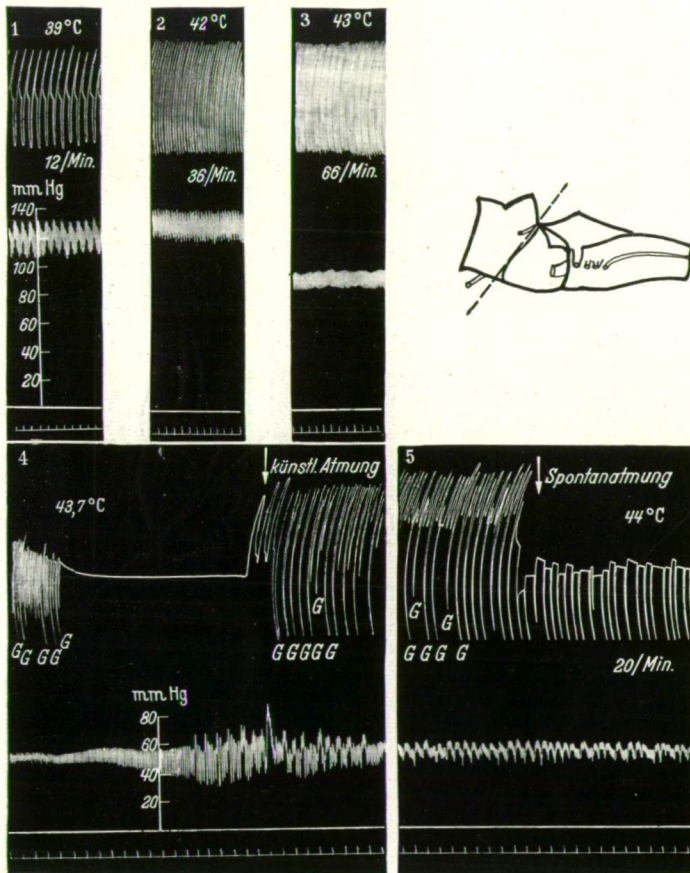


Abb. 4. Dissoziation der zentralen Regulierung der Atembewegungen bei hoher Temperatur. Versuch am 11. 10. 38; Hund 24 kg; Kleinhirn und Vierhügel abgetragen. 1—3 = Erwärmung 1 Std. 45 Min.: allmähliche Steigerung der Atemfrequenz. 4 neben normalen frequenten Atemzügen mitunter schnappendes Atmen (G). Rektaltemperatur erreicht  $43,7^{\circ}$ ; hierauf plötzlich Aussetzen des Atmens; nach Apnoe von 1,5 Min. künstliches Atmen ( $\downarrow$ ). Inzwischen spontane Atemzüge (G). 5  $\frac{1}{2}$  Min. später: Abbrechen der künstlichen Atmung ( $\downarrow$ ). Die langsame medulläre schnappende Atmung (G) geht im unveränderten Rhythmus weiter; Temperatur 44, Atemzüge 20 in der Minute. Oben Atemkurve, unten Blutdruck, Abszisse; Zeit 5 Sek.

führten wir künstliche Atmung ein, auf die alsbald vereinzelte spontane Atemzüge (G) erfolgten. Dies zeigte an, daß das Hemmungszentrum gelähmt ist und das medulläre Zentrum zu arbeiten beginnt, das Zentrum also, von dem wir durch die Mitteilungen der oben erwähnten Verfasser<sup>(1, 2, 3)</sup>

erfahren hatten, daß es trotz künstlicher Atmung oder Hyperventilation im ungestörten Rhythmus weiter arbeitet, da es auf die Änderung der Blutgase nicht anspricht. Nach dem Aussetzen der künstlichen Atmung ging das schnappende Atmen in verhältnismäßig langsamem Rhythmus trotz hoher Temperatur weiter. Die Zahl der Atemzüge blieb auch bei 44° unverändert 20 i. d. M., ein weiterer Beweis für unsere frühere Feststellung, daß das medulläre Zentrum auf die Erhöhung der Temperatur kaum reagiert.

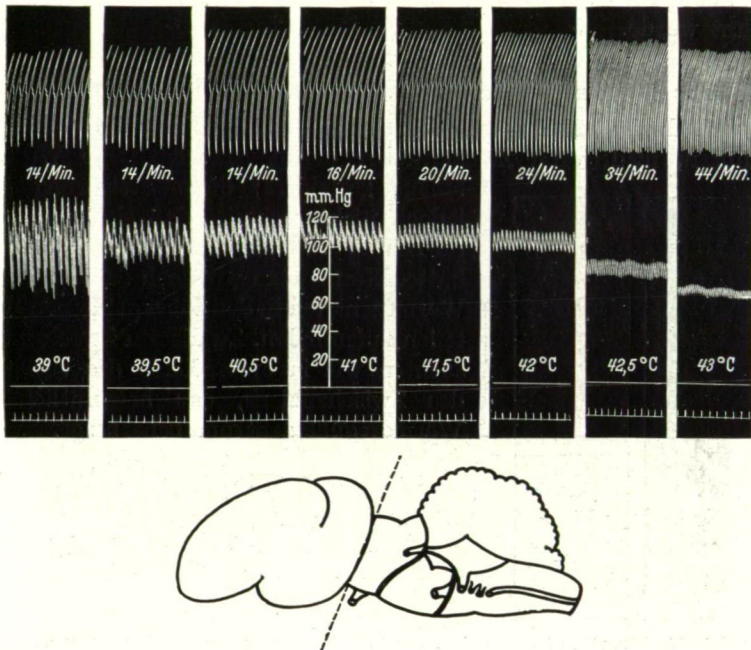


Abb. 5. Die Wirkung hoher Temperaturen auf das Mittelhirn. Versuch am 29. 9. 38; Hund 15 kg. Schnitt: oberhalb der Coll. sup. der Vierhügel. Erwärmung 1,5 Std. Temperatur steigt allmählich von 39 auf 43, Zahl der Atemzüge von 14 auf 44 in der Minute. Oben Atemkurve, unten Blutdruck, Abszisse, Zeit 5 Sek.

Aus diesen Versuchen geht demnach hervor, daß es uns durch starke Erhöhung der Körpertemperatur — also auf unblutigem Wege — gelungen ist, einzelne Atemzentren ohne jeden Reiz auszuschalten, was zweifellos beweist, daß die Atembewegungen nicht durch ein Zentrum, sondern durch mehrere solche geregelt werden.

#### *Die Wirkung hoher Temperaturen auf das Kleinhirn und Mittelhirn.*

Bei diesen Versuchen wurde der Schnitt entweder unmittelbar unter den Vierhügeln (Untersuchung des Kleinhirns) oder unmittelbar oberhalb derselben (Untersuchung des Mittelhirns) geführt.



Die Versuche ergaben, daß das Kleinhirn bzw. das Mittelhirn im Sinne der Wärmewirkung keinen Einfluß auf die Atembewegungen ausüben. Die in der erwähnten Weise operierten Tiere verhielten sich bei erhöhter Temperatur so, wie wenn nur die unterhalb der Brücke gelegenen Zentren funktioniert hätten. Abb. 5 zeigt die Wirkung der Erwärmung bei erhaltenem Kleinhirn und Mittelhirn; bei Erhöhung der Temperatur von 39 auf 43° stieg die Atemfrequenz von 14 auf 44 i. d. M., wozu es 1,5 Stunden bedurfte. Dies ist bedeutend mehr, als dem *van't Hoff*schen Gesetz entspräche, wie auch bei der Besprechung des Brückenentrums erwähnt wurde.

*Die Wirkung hoher Temperaturen auf das Zwischenhirn.*

Durch die Erhöhung der Temperatur wird die Funktion der bisher erwähnten, niedrigeren Zentren über die physikochemische Wirkung hinaus gesteigert; diese Steigerung geht jedoch nicht so weit, daß sich dabei das für Hunde bezeichnende Keuchen eingestellt hätte. Nun hatten wir noch das eigentliche Wärmezentrum in den höher gelegenen Hirnteilen aufzufinden. Zu diesem Zweck untersuchten wir in erster Linie das Verhalten des Zwischenhirns, das bekanntlich das Wärmeregulierzentrum beherbergt.

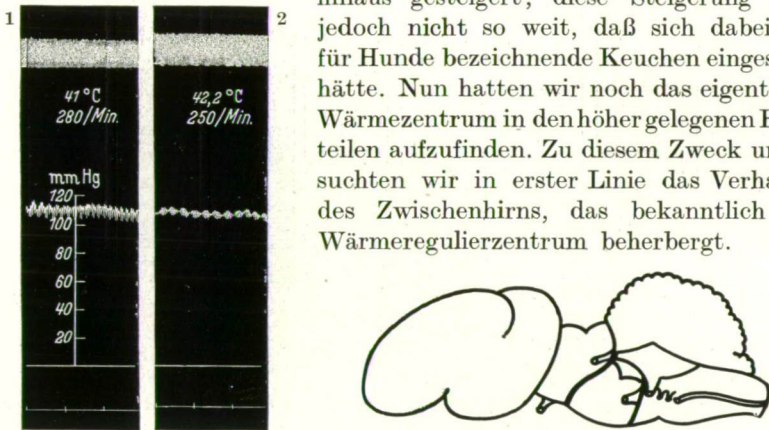


Abb. 6. Die Reaktion des Zwischenhirns auf die Erhöhung der Bluttemperatur. Versuch am 18. 10. 39. Hund 18,5 kg; Großhirnrinde abgetragen, Narkose abgebrochen. 1 Temperatur am Ende der Operation spontan 41°; regelmäßiges Keuchen. Zahl der Atemzüge 280 in der Minute. 2 1 Std. später: Keuchen unverändert. Temperatur 42,2°. Oben Atemkurve, unten Blutdruck, Abszisse, Zeit 6 Sek.

Die notwendige Operation führten wir womöglich in etwas flacherer Narkose aus und hörten nach der Abtragung des Großhirns mit der Verabreichung des Äthers auf. Unser Hauptaugenmerk richtete sich auf die Erscheinung des Keuchens bei den Tieren, deren Temperatur gestiegen war. Dabei war auf die Körperlage der Tiere besonders zu achten: der Kopf hat in der Kopfstütze zu bleiben, das Tier hat Seitenlage einzunehmen, die möglichst bequem sein muß, da derartige Versuchstiere sehr empfindlich sind und schon auf die geringste Erregung mit unregelmäßiger Atmung reagieren. Wird auf diese Bedingungen geachtet, dann atmet das Tier gleichmäßig; der Rhythmus hängt von der Höhe der Temperatur



zur Zeit der Beendigung der Operation ab. Beträgt die Analtemperatur nicht mehr als 39°, dann bleibt der Rhythmus normal, während bei Temperaturen über 39 außergewöhnlich frequentes Keuchen in Erscheinung tritt. Das Keuchen war mitunter so frequent, wie es bei normalen Hunden niemals vorkommt; die größte dabei erreichte Frequenz betrug bei unseren Versuchen 300 i. d. M. Das Keuchen kann stundenlang dauern (Abb. 6), um aber nach dem Abtragen des Zwischenhirns sofort aufzuhören (Abb. 7).

Auf die Erhöhung der Bluttemperatur reagiert somit das Zwischenhirn, durch das auch das Wärmekeuchen hervorgerufen wird.

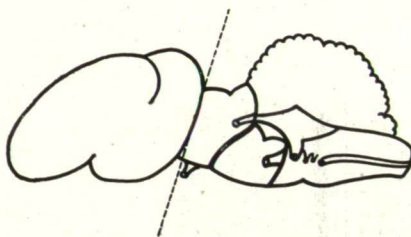
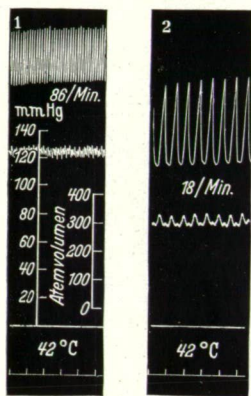


Abb. 7. Bestimmung des Zentrums, das das Keuchen reguliert. Versuch am 20. 6. 38. Hund 23,5 kg. 1 Großhirnrinde abgetragen. Temperatur am Ende der Operation 42°; regelmäßig verlaufendes Keuchen. 2 nach dem Abtragen des Zwischenhirns hört das Keuchen sofort auf. Oben Atemvolumenkurve, unten Blutdruck, Abszisse, Zeit 5 Sek.

Diese Wärmereaktion des Zwischenhirns wird durch die Funktion der Hirnrinde gehemmt, was daraus zu ersehen ist, daß die rindenlosen, erwärmten Tiere unserer Versuche so frequent keuchten, wie dies bei erhaltener Rinde nicht zu beobachten ist. Für die hemmende Wirkung der Rinde spricht auch der Umstand, daß Hunde an heißen Sommertagen das Keuchen unterbrechen, wenn ihre Aufmerksamkeit durch Zurufen oder auf andere Weise abgelenkt wird. Auf die Erhöhung der Bluttemperatur spricht somit das Zwischenhirn an; die Erregung des letzteren wird durch die Hirnrinde gehemmt.

#### *Die reflektorische Beeinflussung der Atembewegungen.*

Die Tiere, deren Temperatur am Ende der Operation gesunken war, erwärmten wir mit der Wärmestrahllampe. Durch die Einwirkung der Erwärmung kam es, statt des zu erwartenden Keuchens, zu einer eigenartigen, bisher noch nicht beobachteten Atemreaktion. Auf die Erwärmung von wenigen Minuten reagierten die Tiere mit besonders angestrengten, sehr tiefen und sehr frequenten Atemzügen. Besonders das Ausatmen war angestrengt: tiefe Tachypnoe mit expiratorischer Dyspnoe. Inzwischen stieg die Körpertemperatur bloß um wenige Zehntel oder gar nicht. Wurde die Erwärmung unterbrochen, dann hörte

das angestrenzte Atmen alsbald auf und in 1—2 Min. stellte sich wieder die ursprüngliche, ruhige, gleichmäßige Atmung ein.

Wie aus Abb. 8 erhellt, hängt die hier geschilderte Änderung der Atembewegungen nicht mit der Erhöhung der Bluttemperatur zusammen, sondern ist als Reflexerscheinung anzusprechen.

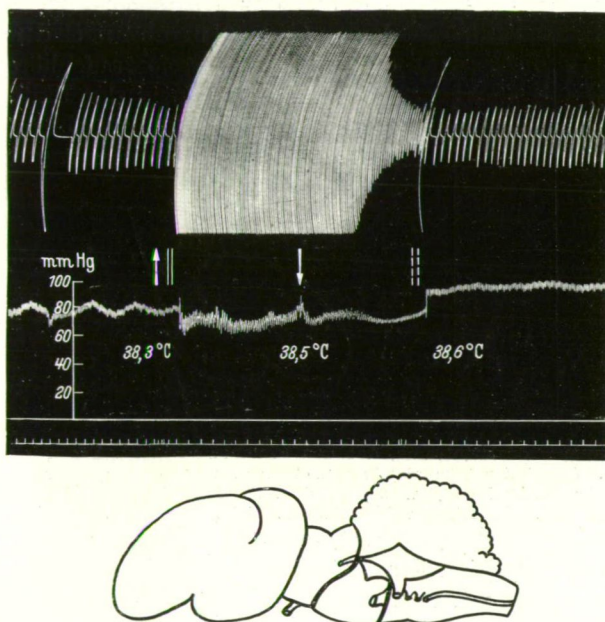


Abb. 8. Der sich auf die Erwärmung einstellende Atemreflex. Versuch am 26. 6. 38. Hund 12 kg; Großhirnrinde abgetragen, Zwischenhirn erhalten, ruhiges Atmen. ↑ Beginn der Erwärmung, || 5 Min. Pause. Nach der 5 Min. dauernden Erwärmung sehr frequentes angestrenktes Atmen; tiefe Tachypnoe mit expiratorischer Dyspnoe. Rektaltemperatur inzwischen von 38,3 auf 38,5° gestiegen. ↓ Abbrechen der Erwärmung. || 2 Min. Pause. Das ursprüngliche normale Atmen kehrt wieder, obwohl die Temperatur sich weiter auf 38,6° erhöht hat. Oben Atemkurve, unten Blutdruck, Abszisse, Zeit 5 Sek.

Bei dem entsprechenden Versuch wurde die Großhirnrinde abgetragen. Thalamus, Corpus striatum bzw. die grauen Kerne in der Umgebung des 3. Ventrikels blieben erhalten. Temperatur 38,3°, ruhiges Atmen, Zahl der Atemzüge 14 i. d. M. Nach der 5 Min. dauernden Erwärmung kommt es zu einer kräftigen Reaktion, wobei die Temperatur auf 38,5° gestiegen war; nun wurde die Erwärmung abgebrochen. In 2 Min. hörte die frequente Atmung auf und machte den früheren, ruhigen Atembewegungen Platz, obwohl die Temperatur noch weiter anstieg.

Diese Versuche zeigen, daß das Zwischenhirn bei dem Zustandekommen des Wärmekeuchens eine doppelte Rolle spielt. Einerseits wird es durch die erhöhte Bluttemperatur, andererseits durch den von der erwärmten Haut ausgehenden, zentripetalen Nervenreiz erregt.



Diese Rolle der sensiblen Hautnerven erhält aus dem Umstand, daß die durch die Erwärmung der unteren Körperhälfte zustande gekommene,

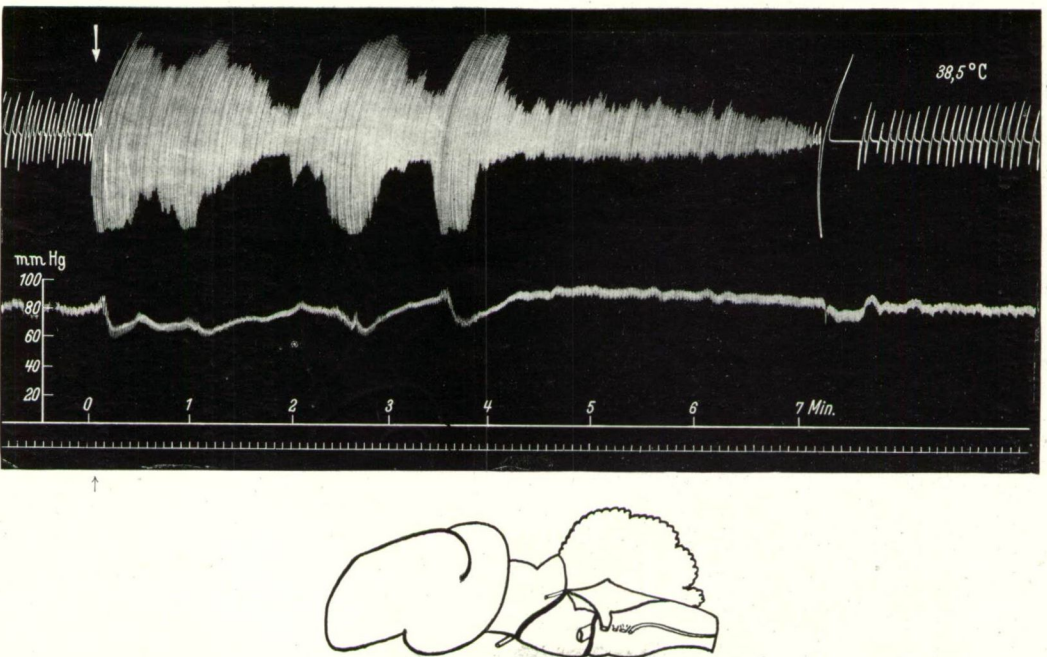


Abb. 9. Atemreflex auf Schmerzreiz. Versuch am 23. 6. 38. Hund 10 kg; Großhirnrinde abgetragen. Zwischenhirn erhalten; normales rhythmisches Atmen. ↓ Nach Einführung des Thermometers in den Enddarm: 7 Min. dauerndes stürmisches Atmen. Nachher Seufzen und kurz dauernde hyperventilatorische Apnoe. Temperatur am Ende des Versuches 38,5°. Oben Atemkurve, unten Blutdruck, Abszisse, Zeit 5 Sek.

heftige Atemreaktion (s. Abb. 8) aufhört, wenn das Rückenmark an der thorakolumbalen Grenze durchtrennt wird.

Ähnliche Atemreaktionen können auch durch ganz geringe mechanische Reize (Stechen, Zwickeln), die die Haut, Schleimhaut oder die Hirnhäute treffen, ausgelöst werden. So kann z. B. das Einführen des Thermometers

in den Mastdarm genügen, um minutenlang dauerndes, insbesondere im Exspirium angestregtes, tiefes, frequentes, krampfartiges Atmen auszulösen (Abb. 9). Bei diesem Versuch war die Großhirnrinde abgetragen worden, Thalamus, Corpus striatum bzw. die grauen Kerne in der Umgebung des 3. Ventrikels blieben erhalten. Nach dem Einführen des

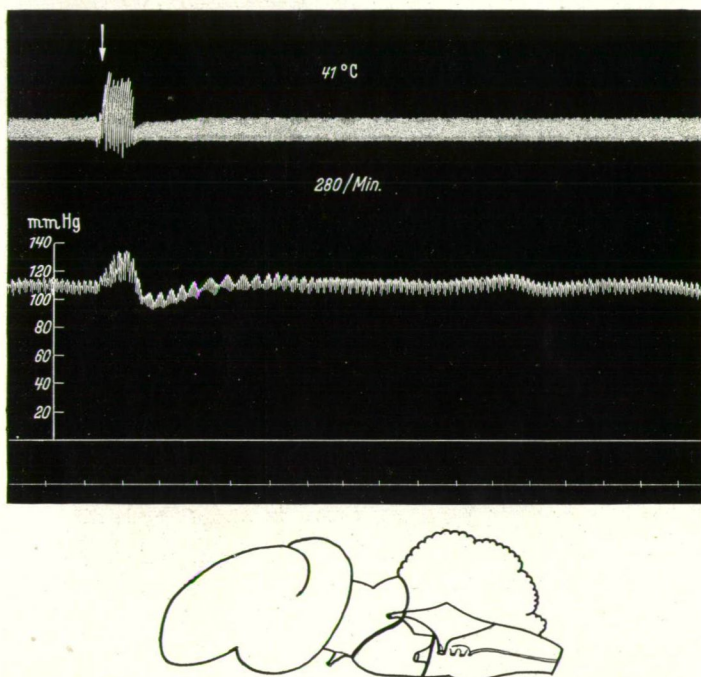


Abb. 10. Reflexatmen des keuchenden Tieres nach dem Bewegen des Beines. Versuch am 18. 10. 39. Hund 18,5 kg; Großhirnrinde abgetragen, Zwischenhirn erhalten. Temperatur am Ende des Versuches 41, Zahl der Atemzüge 280 in der Minute, ↓ Bewegen des linken Hinterbeines; hierauf tiefe Tachypnoe mit expiratorischer Dyspnoe. Oben Atemkurve, unten Blutdruck, Abszisse, Zeit 6 Sek.

Thermometers in den Enddarm änderte sich die bis dahin ruhige Atmung plötzlich: es stellten sich 7 Min. dauernde, stürmische Atembewegungen ein. Das keuchende Tier reagierte ebenfalls mit tiefer Tachypnoe bzw. expiratorischer Dyspnoe auf die äußeren Reize (Abb. 10). Bei dem entsprechenden Versuch war die Großhirnrinde entfernt worden, während das Zwischenhirn erhalten blieb. Die Temperatur war am Ende der Operation auf 41° gestiegen, es stellte sich sehr frequentes Keuchen ein und die Zahl der Atemzüge betrug 280 i. d. M. Nachdem das regelmäßige Keuchen längere Zeit angehalten hatte, bewegten wir das eine Hinterbein des Tieres, worauf dieses sogleich mit heftigem, krampfartigem Atmen reagierte.

Bei den der Hirnrinde beraubten, überempfindlichen Versuchstieren konnten wir in jedem Falle jene Atemänderungen beobachten, die durch

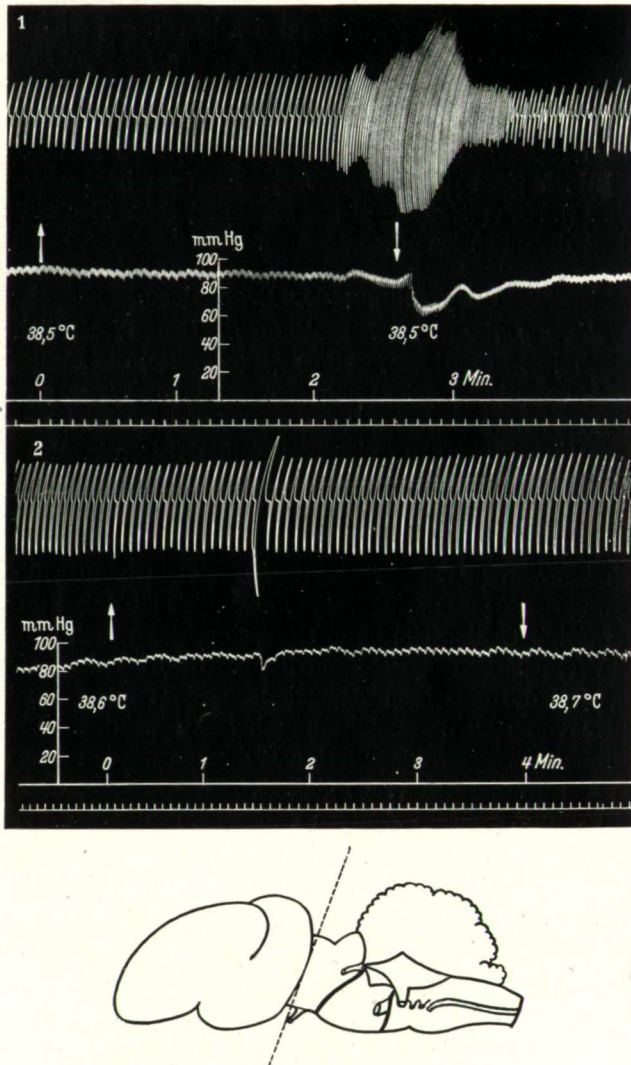


Abb. 11. Bestimmung des Zentrums des Atemreflexes, der sich auf die Erwärmung einstellt. Versuch am 28. 6. 38. Hund 10 kg. 1 Großhirnrinde abgetragen, Zwischenhirn erhalten.  $\uparrow\downarrow$  Erwärmen des Tieres mit Hilfe der Warmstrahlampe: hierauf Reflexatmen. 2 nach dem Abtragen des Zwischenhirns bleibt die Erwärmung ( $\uparrow\downarrow$ ) wirkungslos. Oben Atemkurve, unten Blutdruck, Abszisse, Zeit 5 Sek.

Schmerzen bzw. Wärmereize ausgelöst worden waren, die von der Haut, Schleimhaut oder Hirnhaut ausgingen. Der auf Abb. 11 geschilderte



Versuch zeigt, daß diese Erscheinung nach der Abtragung des Zwischenhirns nicht zu beobachten ist. Im ersten Teil des betreffenden Versuchs wurde durch die Erwärmung der Haut eine heftige Atemreaktion ausgelöst. Hierauf wurde das Zwischenhirn mit Hilfe eines oberhalb der Colliculi superiores der Corpora quadrigemina geführten Schnittes abgetragen. Die Operation verlief ohne jede Störung, es kam weder zu Krämpfen noch zu einer Blutung. Nun wurde die Erwärmung wiederholt — und zwar dauerte diese jetzt eine Minute länger als zum erstenmal —, ohne daß jedoch jetzt die erwähnte Reaktion zu beobachten gewesen wäre (Abb. 11). Das Zentrum der reflektorischen Beeinflussung der Atmung liegt demnach im Zwischenhirn.

### Besprechung der Ergebnisse.

a) *Regulierung der normalen Atmung.* Das Wesentliche unserer Versuchsergebnisse liegt darin, daß es gelungen ist, die Funktionen verschiedener Atemzentren nicht nur auf operativem Wege, sondern auch durch die Hyperthermie voneinander zu trennen. Dies ist zu betonen, da die operativen Ergebnisse nicht von allen Seiten restlos anerkannt wurden. So erwähnen besonders *Teregulow*<sup>9</sup>, *Henderson* und *Sweet*<sup>10</sup>, daß bei derartigen Versuchen die örtlichen Kreislaufstörungen und Blutungen des Hirnstammes viel zur Änderung der Atmung beitragen können. Tatsächlich kann auch ein geringer auf das Gehirn ausgeübter Druck eine Änderung der Atmung zur Folge haben. Es ist daher zu begrüßen, daß man einzelne Gehirnteile ohne Operation, nur durch starke Erwärmung der Versuchstiere ausschalten kann. Dies ist dem Umstand zu verdanken, daß die einzelnen Atemzentren nicht auf einmal, sondern nacheinander von der Wärmelähmung befallen werden. Die von den oben erwähnten Verfassern geäußerten Bedenken werden somit behoben, da es auch auf unblutigem Wege gelingt, nachzuweisen, daß die Atembewegungen durch mehrere Zentren reguliert werden.

Unter diesen Zentren nimmt das medulläre Atemzentrum die niedrigste Stufe ein. Im Gegensatz zu *Stella* konnten *Mansfeld* und *Tyukody*<sup>1</sup>, sowie *Mansfeld* und *Hámori*<sup>3</sup> nachweisen, daß dieses Zentrum auf den CO<sub>2</sub>-Gehalt des Blutes kaum anspricht. Dieselben Verfasser<sup>1, 3</sup> konnten ferner zeigen, daß das medulläre Zentrum auch von seiten der Chemo-rezeptoren des Sinus caroticus nicht erregbar ist; dies wurde auch durch die Nachuntersuchungen *Stellas*<sup>6</sup> bestätigt. Unsere hier beschriebenen Versuche beweisen, daß dieses Zentrum auch auf die Erhöhung der Körpertemperatur nicht reagiert; das Medullatier atmet auch bei hoher Temperatur gleichmäßig weiter in der Form des verhältnismäßig nicht zu raschen Grundrhythmus. Unsere Ergebnisse bewiesen demnach neuerdings, daß das medulläre Zentrum bloß eine primitive Form der Atmung besorgt; es ist nicht imstande, den Anforderungen des Warmblüterorganismus nachzukommen. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz



zu der Auffassung von *Teregulow*<sup>9</sup>, *Henderson* und *Sweet*<sup>10</sup> sowie *Henderson* und *Craigie*<sup>11</sup>.

Über dem medullären Zentrum liegt das Hemmungszentrum (*Mansfeld* und *Tyukody*), während die auf CO<sub>2</sub> reagierenden Zentren an einer höher gelegenen Stelle, in der Brücke oder im Kleinhirn zu suchen sind (*Mansfeld* und *Tyukody*<sup>1</sup>, *Mansfeld* und *Hámori*<sup>3</sup>).

Unsere Untersuchungen ergaben ferner, daß das Zwischenhirn am empfindlichsten auf Wärmewirkungen anspricht. Es reagiert auf die Erhöhung der Bluttemperatur, löst das Keuchen aus und auch die reflektorische Beeinflussung der Atmung durch Wärme- oder Schmerzreize geht über das Zwischenhirn.

Bei dem Wärmekeuchen der Hunde spielt auch die Gehirnrinde eine Rolle, in dem sie die Erregung des Zwischenhirns hemmt.

Schließlich konnten unsere Ergebnisse zeigen, daß die verschiedenen Atemzentren nicht nur auf die Änderung des Blutehemismus, sondern auch auf physikalische Einwirkungen, wie z. B. die Wärmewirkung, auf verschiedene Weise reagieren.

b) *Entstehung des periodischen Atmens.* Die neueren Forschungsergebnisse beziehen sich auch auf die Entstehung der pathologischen Atemformen; hier ist an erster Stelle die Frage der Gehirnlokalisation des periodischen Atmens zu erwähnen. Wie die ersten Versuche zeigten (s. Abb. 1) ist das medulläre Zentrum nicht fähig, periodisches Atmen hervorzurufen, sondern es arbeitet automatisch bis zum Tode. Das periodische Atmen setzt ein, wenn die oberen Atemzentren entweder operativ ausgeschaltet (*Mansfeld* und *Tyukody*<sup>2</sup>, *Mansfeld* und *Hámori*<sup>3</sup>), oder, wie z. B. in den hier beschriebenen Versuchen durch extreme Temperaturen, auf andere Weise geschädigt werden (s. Abb. 3). In diesem Fall setzt nämlich ein Kampf zwischen dem Hemmungszentrum und dem medullären Atemzentrum ein; demnach hat dieser Zustand das periodische Atmen zur Folge. Bei dieser Atemform handelt es sich nicht um *Cheyne-Stokessches* Atmen, sondern um den *Biotschen* Typus, d. h. um gruppenweise auftretende, krampfartige Atemstöße gleicher bzw. ähnlicher Tiefe.

### Zusammenfassung.

1. Die Versuche sollten zeigen, welches der Atemzentren auf die Erhöhung der Bluttemperatur reagiert; diese Reaktion ist für Hunde bezeichnend und bewirkt das bekannte Keuchen dieser Tiere, das im Dienste der Wärmeregulierung steht. Bei den Versuchen zeigte sich, daß die einzelnen Atemzentren gegen die Wärmeeinwirkung verschieden starke Empfindlichkeit aufweisen: durch die Wärmelähmung wird zuerst das Brückenzentrum, dann das pontobulbäre Hemmungszentrum und zuletzt das medulläre Atemzentrum befallen. Durch die Erzeugung hoher Körpertemperaturen konnte bestätigt und erhärtet werden, daß

die Atembewegungen nicht durch ein Zentrum, sondern durch mehrere Zentren reguliert werden.

2. Das medulläre Atemzentrum reagiert auf die Erhöhung der Bluttemperatur ebenso wenig wie auf die Änderung des Blutchemismus. Das Brückenzentrum ist gegen den Wärmeeinfluß bedeutend empfindlicher, doch kann es das für Hunde charakteristische Keuchen nicht auslösen. Dieses geht vom Zwischenhirn aus, das Wärmeeinflüssen gegenüber am empfindlichsten erscheint.

3. Das Zwischenhirn spielt bei den Atembewegungen noch eine weitere Rolle: von hier geht die reflektorische Änderung der Atmung aus, die auf Schmerz- bzw. Wärmereize von der Haut, den Schleimhäuten oder den Hirnhäuten aus hervorgerufen werden kann.

4. Bei der zentralen Regulierung der Atmung spielt auch die Hirnrinde eine Rolle: sie hemmt die Erregung des Zwischenhirns, die durch die erhöhte Bluttemperatur oder durch die erwähnten peripherischen Reize ausgelöst worden ist.

5. Periodisches Atmen kann auch dann zustande kommen, wenn die höheren Atemzentren durch Wärmelähmung ausgeschaltet worden sind. Wie *Mansfeld* und *Tyukody* ferner *Mansfeld* und *Hámori* an der Hand ihrer Durchtrennungsversuche nachweisen konnten, setzt nämlich dann ein Kampf zwischen dem pontobulbären Hemmungszentrum und dem medullären Atemzentrum ein. Eines der Zentren, nämlich das medulläre Zentrum, ist nicht in der Lage, periodisches Atmen hervorzurufen: auf die Einwirkung hoher Temperaturen geht es zugrunde, ohne daß die automatische Funktion unterbrochen worden wäre.

#### Schrifttum.

- <sup>1</sup> *Mansfeld, G. u. Fr. v. Tyukody*: Arch. internat. Pharmacodynamie 54, 219 (1936); 57, 335 (1937). — <sup>2</sup> *Mansfeld, G. u. A. Hámori*: Arch. internat. Pharmacodynamie 60, 179 (1938). — <sup>3</sup> *Lumsden, T.*: J. of Physiol. 57, 153 (1923); 57, 354 (1923); 58, 81 és 111 (1924). — <sup>4</sup> *Schoen, R.*: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 135, 155 (1928); 138, 339 (1928). — <sup>5</sup> *Stella, G.*: Arch. internat. Pharmacodynamie 57, 349 (1937). — <sup>6</sup> *Heymans, C.*: Monogr. de la Rev. belge Sci. méd. 1929. — *Heymans, C., J. J. Bouckaert et P. Regniers*: Le sinus carotidien. Monogr., 2e édit. Paris: Doin et Cie édit., 1933. — <sup>7</sup> Vergl. *U. S. Euler* and *G. Liljestrand*: Proc. 15. internat. Physiol. Congr., p. 87. — <sup>8</sup> *Teregulow, A. G.*: Pflügers Arch. 221, 486 (1929). — <sup>9</sup> *Henderson, V. E.* and *T. A. Sweet*: Amer. J. Physiol. 91, 94 (1929). — <sup>10</sup> *Henderson, V. E.* and *E. H. Craigie*: Amer. J. Physiol. 115, 520 (1936).

# Aufnahmebedingungen.

## I. Sachliche Anforderungen.

1. Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.
2. Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigungen bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden, kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

## II. Formelle Anforderungen.

1. Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern. Diktirte Arbeiten bedürfen der stilistischen Durcharbeitung zwecks Vermeidung von weitschweifiger und unsorgfältiger Darstellung. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen.
2. Die Arbeiten müssen *kurz* und in gutem Deutsch geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen“ Handbüchern) herzustellen.
3. Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.
4. Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenstellung (höchstens 1 Seite) der wesentlichen Ergebnisse anzufügen, hingegen können besondere Inhaltsverzeichnisse für einzelne Arbeiten nicht abgedruckt werden.
5. Von jeder Versuchsart bzw. jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichte, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel in knappster Form mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden.<sup>1</sup>
6. Die Abbildungen sind auf das Notwendigste zu beschränken. Entscheidend für die Frage, ob Bild oder Text, ist im Zweifelsfall die Platzersparnis. Kurze, aber erschöpfende Figurenunterschrift erübrigt nochmalige Beschreibung im Text. Für jede Versuchsart, jede Krankenbeschreibung, jedes Präparat ist nur *ein* gleichartiges Bild, Kurve u. ä. zulässig. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle und Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Didaktische Gesichtspunkte bleiben hierbei außer Betracht, da die Aufsätze in den Archiven nicht von Anfängern gelesen werden.
7. Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen ohne Titel der Arbeit nur mit Band-, Seiten-, Jahreszahl. Titelangabe nur bei Büchern.
8. Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.
9. Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen zwecks Erweckung des Anscheins größerer Kürze ist unzulässig.
10. Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel einer Arbeit nicht die gleichen sind.
11. An *Dissertationen*, soweit deren Aufnahme überhaupt zulässig erscheint, werden nach Form und Inhalt dieselben Anforderungen gestellt wie an andere Arbeiten. *Dank*sagungen an Institutsleiter, Dozenten usw. werden nicht abgedruckt. Zulässig hingegen sind einzelne Fußnoten mit der Mitteilung, wer die Arbeit angeregt und geleitet oder wer die Mittel dazu gegeben hat. *Festschriften*, *Habilitationsschriften* und *Monographien* gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

<sup>1</sup> Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, in welchem Institut das gesamte Beweismaterial eingesehen oder angefordert werden kann.

# Einführung in die Physiologie des Menschen

Von

Professor Dr. **Hermann Rein**

Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Göttingen

Vierte Auflage

Mit 402 Abbildungen. XI, 507 Seiten. 1941. Gebunden RM 19.60

Der Absatz hat sich von Auflage zu Auflage gesteigert. Trotz der Kriegszeit und Erhöhung der Auflagenziffer wurde noch vor Ablauf eines Jahres eine weitere, die vierte Auflage notwendig. Infolge der Kürze der Zeit und um das Buch nicht fehlen zu lassen, hat der Verfasser sich auf die Durchsicht beschränkt und einige kleine Richtiggstellungen und Fehlerverbesserungen vorgenommen.

## Inhaltsverzeichnis:

**I. Die sog. vegetative Physiologie.** I. Die Physiologie des Blutes. — II. Die Physiologie des Blutkreislaufes. 1. Die Physiologie des Herzens. 2. Der periphere Kreislaufapparat. 3. Die Anpassung des Kreislaufes an den Blutbedarf des Organismus. 4. Die Physiologie des Capillargebietes und das Lymphsystem. — III. Die Physiologie der Atmung. A. Die Gewebsbeatmung. B. Die Lungenatmung. — IV. Der Gesamtenergieumsatz des Körpers. — V. Der Wärmehaushalt des Menschen. — VI. Die Physiologie der Ernährung. — VII. Die Physiologie der Verdauung. — VIII. Die Physiologie der Niere. — IX. Die Physiologie der „inneren Sekretion“. — **II. Die sog. animalische Physiologie.** I. Die Physiologie der Muskulatur. — II. Die Physiologie der peripheren Nerven. — III. Über „reflektorische“ Erregungen. — IV. Das zentrale Nervensystem. 1. Das Rückenmark. 2. Das periphere „autonome oder vegetative“ Nervensystem und seine Zusammenhänge mit dem Zentralnervensystem. 3. Das Rautenhirn und das Gebiet der Hirnnerven. 4. Das Endigungsgebiet des achten Hirnnerven als Ausgangsort reflektorisch-motorischer Vorgänge (Labyrinth-Stell- und Haltere reflexe). 5. Vierhügelgebiet; Kleinhirn und Hirnstammganglien. 6. Das Großhirn. — **III. Die Physiologie der Sinnesorgane.** I. Allgemeine Sinnesphysiologie. — II. Spezielle Sinnesphysiologie. 1. Das Gestast. 2. Der Geschmackssinn. 3. Der Geruchssinn. 4. Das Gehör. Anhang: Die menschliche Stimme und Sprache. 5. Der Gesichtssinn. — Sachverzeichnis.

## Aus den Besprechungen der dritten Auflage:

Die Neuauflage des ausgezeichneten Lehrbuches ist wiederum gegenüber der letzten erweitert worden, ohne seinen knappen und prägnanten, anschaulichen und anregenden Stil zu verändern. Als neue Abschnitte findet man vor: Den Energiestoffwechsel des Herzmuskels, die peripheren Chemoreceptoren der Atemregulierung, die natürliche Erregungsbildung in den peripheren sensiblen Nerven, die Elektrophysiologie der Großhirnrinde, die vegetativen Zentren des Hypothalamus und die neuere Physiologie der Netzhaut . . . Eine jedes Kapitel begleitende Übersicht über das zusammenfassende Schrifttum wurde ergänzt und neu geordnet. Trotz der enormen Ausweitung und Verflechtung unseres physiologischen Wissens versteht es der Verfasser, auf kleinem Raume (nicht ganz 500 Seiten) die einzelnen Gebiete klar und übersichtlich zu behandeln und allerneueste Probleme fesselnd darzustellen, so daß es für den Forschenden mindestens ebenso sehr wie für den Studierenden eine reiche Quelle der Belehrung und Anregung bleiben wird.

„Kongreßzentralblatt für die gesamte innere Medizin“

Ein Lehrbuch, das, bei zahlreicher Konkurrenz, im vierten Jahr seines Bestehens die dritte Auflage erlebt, spricht für sich selbst. In der Tat wird ohne Übertreibung gesagt werden dürfen, daß es sich um das modernste und bestausgestattete Lehrbuch dieses Gebietes handelt, dessen Vorzüge durch stete Verbesserungen an Text und Abbildungen sich nur noch vermehrt haben . . .

„Deutsches Archiv für klinische Medizin“

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

KÜLÖNLENYOMAT  
AZ  
**ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEK**  
1941. ÉVI 7. SZÁMÁBÓL

---

A Horthy Miklós Tudományegyetem Belgyógyászati  
Klinikájának közleménye. (Igazgató: Rusznyák István  
ny. r. tanár.)

**Chronikus arzénmérgezés  
érdekes esetei**

**(Az arzénmérgezés megállapítása és gyógyítása)**

Irta:

**Hámori Artúr dr.**

1941

---

Athenaeum Irodalmi és Nyomdai Részvénytársulat, Budapest







## Chronikus arzénmérgezés érdekes esetei.

(Az arzénmérgezés megállapítása és gyógyítása.)

Írta: Hámosi Artúr dr. egy. tanársegéd.

Az idült arzénmérgezés megállapítása néha nagyon könnyű, sokszor azonban nehéz. Azokon a vidékeken, ahol gyakrabban előfordul, vagy amikor arzéntartalmú anyagokkal foglalkozó gyárimunkásokat vizsgálunk, vagy hosszas arzénszedés után fennforog a túladagolásának veszélye, hamarabb fogunk mérgezésre gondolni, mint eseteinkben. Betegünk, illetőleg amint később kiderült, az egész család, magányos tanyán élt, iparban nem dolgozott és gyógyszert nem szedett.

Az idült arzénmérgezés diagnosisa főleg azért nehéz, mert a méreg színtelen, szagtalan, íztelen s ezért észrevétlenül juthat be a szervezetbe és huzamos időn át kis adagokban szedve, jellegzetes belorvosi kórképeket utánoz. Így volt ez esetünkben is, amikor májcirrrosis fejlődött ki összes tüneteivel. Ez a májcirrrosis ráadásul atipusos bőrelváltozással társult, amely leginkább poikilodermára emlékeztetett. Mindezeket tekintetbe véve, aligha csodálkozhatunk azon, hogy évekig nem sikerült a helyes diagnosist megállapítani annak ellenére, hogy a beteg nem hanyagolta el baját, hanem évek hosszú során át többször is feküdt különböző intézetekben.

Eseteinket nemcsak azért tartom közlésre érdemesnek, mert a leukomelanoderma arsenicalis — hiszen a bőrelváltozás végeredményben ennek bizo-

nyult — irodalmi ritkaság, továbbá az arzénos máj-cirrrosis a legnagyobb ritkaság, hanem azért is, mert pár szóval érinthetem a felmerülő diagnostikai kérdéseket és a bőr festékszavarainak therapiás lehetőségeit.

Az évekre visszamenő előzménynek csak a lényegét foglalom össze:

N. V. 35 éves átokházi földműves, 1940 VIII. 5-én kereste fel klinikánkat és előadta, hogy 5 év óta beteg. Először azt vette észre, hogy tenyerén és talpán bőre erősen vastagszik, kezén és lábán szemölcsök nőnek, körme töredezik, szemöldöke, bajusza, különösen hónaljszőrzete ritkul és bőre lassan, fokozatosan barnulni kezd. Azután nőni kezdett a hasa, heves, fájdalmas feszüléseket érzett és fájdalmai olyan erősek voltak, hogy alig tudott pár falatot enni. Így súlyos állapotban intézetbe került, ahol megállapították, hogy panaszait a hasüregében felhalmozódó nagymennyiségű folyadék okozza. Azután megcsapolták, a csapolás alkalmával 10 liter folyadékot bocsátottak le, majd megállapították, hogy a folyadék nem lobos eredetű. Ennek alapján a beteg májzsugorodását felismerték és a továbbiakban ennek megfelelően cremor tartarival és hetenként egy novurit befecskendéssel kezelték, amelyre minden alkalommal több liter vizeletet ürített. Két hónapi orvoslásra annyira javult, hogy elhagyhatta az intézetet; azután teljesen panaszmentessé vált, sőt nehéz testimunkát is végzett: ásott, kapált, aratott.

A javulás azonban csak átmenetinek bizonyult, mert ettől kezdve minden esztendőben intézetbe kellett feküdnie ismételten kiújuló hasvízkórja miatt, amelyet időnként megcsapoltak, máskor húgyhajtókkal kezeltek, több-kevesebb sikerrel.

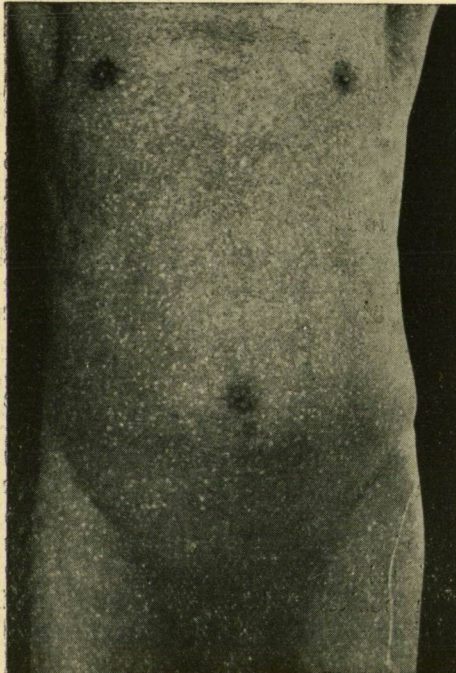
Igy 1940 augusztusában hozzánk került a beteg és elmondotta, hogy az utóbbi hetekben állapota rohamosan romlott; teljesen elveszítette étvágyát, naponta többször hányt, erősen lefogyott és elgyengült, hasa pedig ismét megnőtt.

A vizsgálatok alkalmával talált eltéréseket a mellékelt képek mutatják. (lásd 1—5. ábra). Ezeken jól látszik, hogy a beteg orra vaskos, akromegaloid, szemöldöke, bajusza feltűnően gyér. Bőre az arc kivételével erősen megbarnult, különösen a has, a nemi szervek és annak környékén csokoládébarna színű, legkevésbé barnák végtagjai. A hyperpigmentatio azonban nem egyenletes, hanem gombostűfejnyi, lencsényi élesen körülhatárolt világos területekkel van tarkítva, a barna területekben pedig csaknem fekete erezettség látható. A bőr sorvadtt és korpázóan hám-

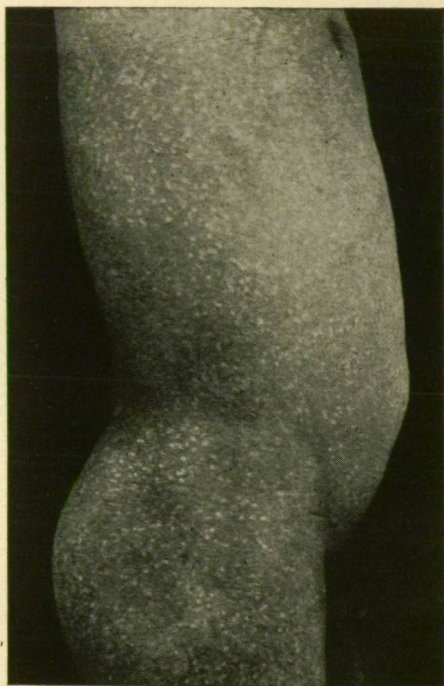




1. ábra.



2. ábra.

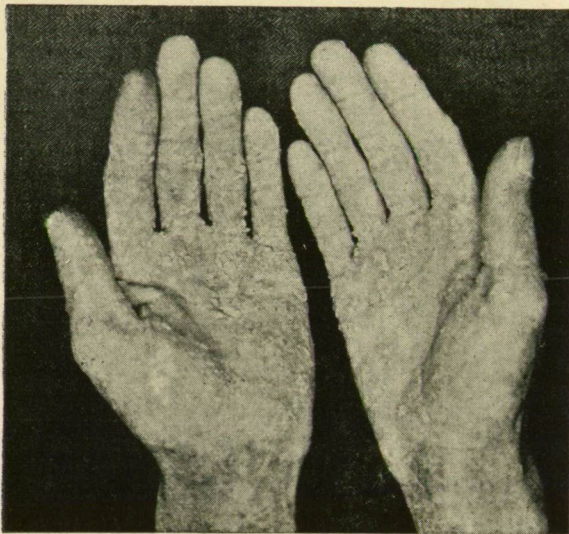


3. ábra.

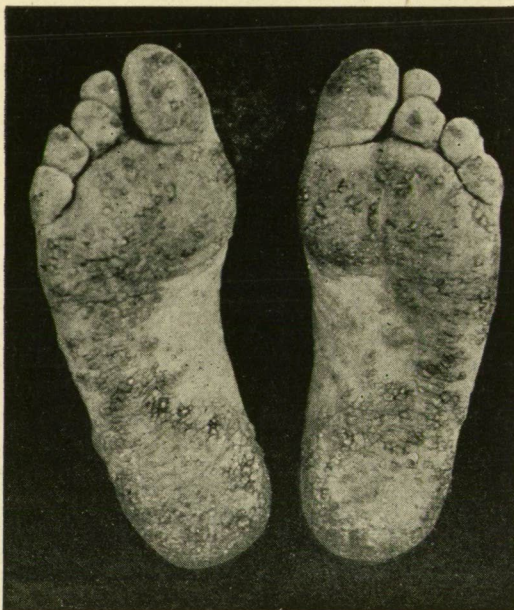
lik. Mindkét tenyéren és talpon szabálytalan, erős hyperkeratosis észlelhető elég mély berepedésekkel. A láb- és kézháton szemölcsökre emlékeztető szarufelrakódások nőttek. Megjegyzem, hogy a nyálkahártyákon festékes foltok nem voltak.

A has megnagyobbodott és annyira feszes, hogy betapintani nem lehet. Hullámzás észlelhető. A has felett mindenütt tompa a kopogtatási hang, kivéve az ileocecalis tájékon (*Thormayer-tünet*), ahol dobos hang hallható. A beteg oldalra fektetésekor a tompulati viszonyok nem változnak. Próbacsapolással szalmasárga folyadékot kapunk, amellyel elvégezve a *Rivalta* kémlelést, pozitív eredményt kaptunk; tehát a hasi folyadékgyülem eszerint lobos eredetűnek látszott. Tekintve, hogy a már korábban elvégzett vizsgálatok szerint eredetileg a hasban szűrődmény (transsudatum) gyűlt meg, nyilvánvaló, hogy a *Rivalta*-próba pozitív voltát az ismételt hasi punctiók





4. ábra.



5. ábra.

okozták. Egyéb szervek részéről lényeges eltérést nem találtunk.

A beteg kórelőzményét meghallgatva és a vizsgálat alkalmával talált eltéréseket értékelve, különböző kórképekre gondolhattunk.

Tekintve, hogy májcirrhosis és hyperpigmentatio együttes előfordulásával találkoztunk, először arra a kórképre gondoltunk, amelyet *Hanot* és *Chauffard* írt le és amelyet az említett szerzők cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré néven ismertettek. Ezt a betegséget ugyanis májsugorodás, a bőr barnulása és a cukorbeteg együttes előfordulása jellemzi, bár mint például *Nakano* esete mutatja, a tünetcsoportból a cukorbeteg hiányozhatik. Ebben a betegségben nem a melanin, hanem a haemoglobinnal származó vastartalmú haemosiderin rakódik le a belső szervekben és a bőrben úgy, hogy a német irodalomban *Recklinghausen* óta ezt a sajátságos anyagcserezavart pigmentcirrhosis helyett inkább haemochromatosisnak nevezik.

A másik lehetőség, amelyet komolyan kellett mérlegelnünk, az volt, hogy a festékszavar hypophysis eredetű, mert a beteg vizsgálatakor akromegaloid orra azonnal feltűnt. Már a régi irodalomból ismertes ugyanis, hogy a hypophysis daganatai esetén elég gyakran előfordul a bőr megbarnulása, úgy hogy ennek alapján *Sézary* még a melanophor hormon felfedezése előtt kimondta a hypophysis eredetű melano-derma létezését. Ennek a keletkezése azonban még nem teljesen tisztázott. *Maranon*, *Richet*, *Sourdel* és *Netter* két esettel kapcsolatban azt teszik fel, hogy alkalmasint a hypophysis melanophor hormonjának a felszaporodása okozza a bőr barnulását. A melanophor hormon szerintük nemcsak a poikilotherm állatok pigmenteloszlását szabályozza, hanem nagy szerepet játszik az emberi kórtanban is. De más lehetőségekre is gondolhatunk. Így *Roussy* és *Mosinger* leírta a neurocrinie pigmentaire-t. Ez az érdekes jelenség abban áll, hogy a hypophysisben melanoszerű barna festék halmozódik fel, amely ideges úton, a mirigy nyelén át továbbvándorol a hypothalamus felé. Elképzelhető, hogy kóros körülmények között a bőrbe is eljuthat a felszaporodó hypophysis eredetű festék.



Végül ilyen atipusos barnuláskor az *Addison*-betegség gyanúja is természetszerűleg felmerült.

Egyéb pigmentzavarok: pellagra, különböző eredetű senyvedések, súlyos anaemiák és idült enterocolitisekhez társuló barnulások nem is foglalkoztattak bennünket.

Az említett irányokban különböző vizsgálatokat végeztünk. Tekintve, hogy pigmentcirrrosis esetén vastartalmú festék szaporodik fel, elvégeztük a berlini-kék reakciót intracután és kivágott bőrdarabon negatív eredménnyel. A hypophysis daganat szempontjából szemfenékvizsgálat, látótérvizsgálat, koponyaröntgenfelvétel történt. A vizsgálatok lényeges eltérést nem mutattak. Az *Addison-kór* gyanúját a vérnyomás, a vércukor, a cukorterhelési görbe, az adrenalin vércukorgörbe viselkedése, a vérnatrium, véréchlor és maradéknitrogen rendes volta oszlatta el.

E vizsgálatok közben, amelyek különben is negatív eredménnyel zárultak, eszünkbe jutott, hogy arzénmérgezésben szokott előfordulni az, hogy az arc nem barnul meg, bár a bőr egyébként mindenütt hyperpigmentált, éppen úgy, mint betegünkön. Ettől kezdve világosan láttuk, hogy nincs szó különböző kórképek véletlen találkozásáról, hanem a hyperkeratosist, a luekomelanodermát és a májcirrhosist ugyanaz az ártalom, az arzénmérgezés okozza.

A diagnosis biztosítására az arzén vegytani kimutatását választottuk és azt az egyszerű, olcsó és gyors módszert alkalmaztuk, amelyet *Singer* és *Fischl* írtak le és amely érzékenységenek alsó határa 0.1  $\gamma$ . Ezzel a módszerrel először a vizeletet vizsgáltuk meg és azt találtuk, hogy betegünk vizelete literenként 500  $\gamma$  arzént tartalmaz. Sajnos, ebből a vizsgálatból határozott következtetést nem vonhatunk le, mert *Croner* és *Seligmann* már 1907-ben felismerte, hogy egészséges emberek vizeletének arzéntartalma változó, valószínűleg a táplálék arzéntartalmának megfelelően. Különböző szerzők adatait összefoglalva: *Billeter* és *Marfurt*, *Bang*, *Schwarz*. *Szép* szerint a vizelet arzéntartalma rendszeren is igen nagy ingadozásokat mutathat, literenként 0-tól közel 1 mgr-ig. Tehát az általunk talált 500  $\gamma$  a szabályos értékek határain belül maradt.

Ezért továbbfolytattuk vizsgálatainkat. Abból indultunk ki, hogy a felvett arzénnek csak kis része

választódik ki és nagy része az epitheliális szervekben rakódik le. Ezért a haj arzéntartalmát vizsgáltuk meg és azt találtuk, hogy 25 mgr hajban 3.5 $\gamma$  arzén van, vagyis számításunk szerint 14 mgr %, amely közel ezerötszázszorosa a rendes értéknek, ami tudvalevően *Billeter* és *Marfurt* adatai szerint 0.0097 mgr %-nak vehető. Magyar szerzők szerint ennél valamivel nagyobb: *Vámossy* és *Balogi* 0.015—0.038 mgr %-nak, *Szép* 0.024—0.108 mgr %-nak találja a haj természetes arzéntartalmát. A beteg távozása előtt megismételtük vizsgálatainkat. Közben a beteg levágatta a haját és így előrelátható volt, hogy az utána nőtt haj arzéntartalma kisebb lesz, mert az arzénbevitel megszűnt. Minthogy közben kezünkbe került *Szép* munkája, amely felhívja a figyelmet a haj gondos megtisztításának fontosságára, ezúttal oly módon jártunk el, hogy a haját előzetesen forró vízzel, majd hideg alkohollal gondosan megtisztítottuk a reátpadt zsírtól, illetőleg szennyeződéstől és azután végzettük el meghatározásainkat. Ezek szerint még mindig igen sok arzén volt kimutatható, bár körülbelül 4 hónap telt el a mérgezés óta. Azt találtuk ugyanis, hogy 25 mgr mosott hajban 1  $\gamma$  arzén van, ami 4 mgr %-nak felel meg. Minthogy kóros körülmények között ilyen óriási mennyiségben felhalmozódhatik az arzén a hajban, ugyanakkor, amikor a vizeletben aránylag nem túlságosan nagy mennyiségben választódik ki, tapasztalataim alapján magam is ajánlhatom kétes esetben a haj arzéntartalmának meghatározását. Ez egyszerűbbnek látszik, mint a mikrochemiai histológiai vizsgálat kivágott bőrdarabokon és célravezetőbb, mint a vizelet arzéntartalmának a megállapítása.

Miután az idült arzénmérgezés diagnózisát biztosítottuk, kerestük a mérgezés forrását. Helyszíni szemlét tartottunk a beteg lakóhelyén, tanyáján, megvizsgáltuk a fal festését, a használati tárgyakat, edényeket és gyanúnk mindinkább a kút vizére irányult. Vízmintát hoztunk haza és meglepődve láttuk, hogy a víz literenként 2 mgr arzént tartalmaz. Ennek megfelelően a beteg felesége, valamint egy kis rokonleány, akik a kút vizét itták, szintén megbetegedtek, de sokkal kisebb mértékben, mint a családfe, aki naponta 3 liter vizet is megivott. A kisleányon a bőrnek barnulása, az asszonyon a tenyér és a talp hyperkeratosisa volt feltűnőbb.

Ezzel orvosi feladatunk véget ért és a rendőrségre hárult annak tisztázása, hogy hogyan került ilyen nagymennyiségű mérge a kút vizébe. Annál érthetlenebb a víz nagy arzéntartalma, mert a kút az évek folyamán többször is kiszáradt, azután kikotorák, újra megtelt vízzel és mindig ilyen sok arzén maradt benne. A rendőrségi nyomozás szerint legvalószínűbb, hogy arzénes permetezőszer jutott a kút vizébe.

Még néhány szóval a bőr pigmentzavarainak gyógyítási lehetőségeivel szeretnék foglalkozni. *Szent-Györgyi* volt az első, aki a C-vitamin és a festékszínanyagcsere zavarának összefüggéseire rámutatott. Ez volt tudvalevően az a gondolat, amely a C-vitamin felfedezésére vezetett. *Szent-Györgyi* abból indult ki, hogy az *Addison*-kórosak éppen úgy megbarnulnak, mint a gyümölcsök, ha légzőrendszerük meg van zavarva, mint például az alma, a banán és a burgonya. Ezután a növényi légzés tanulmányozásába kezdett, miközben egy erősen redukáló anyagot talált: a hexuronsavat, amely a mellékvese kérgében is nagy mennyiségben előfordul. Ez volt az az anyag, amely később ascorbinsavnak, illetőleg C-vitaminnak bizonyult. Minthogy arra gondolt, hogy az *Addison*-beteg is azért barnult meg, mert a pusztuló mellékveséje miatt C-vitamin hiányban szenved, ezért az ilyen betegeknek nagymennyiségű ascorbinsavat adott, amire kifehéredtek ugyan, azonban éppen úgy meghaltak, mint azelőtt C-vitamin nélkül. Közbevetőleg említem, hogy a négeres ascorbinsav adagolására nem fehéredtek ki, tehát a C-vitamin nem befolyásolja a fiziológiai pigmentációt. További kedvező eredményekről számolnak be *Szüle*, *Teubert*, *Morawitz* *Addison*-betegeken, valamint *Hoff*, *Schroeder* és *Einhauer* különböző eredetű hyperpigmentációkon.

Kísérleti úton többen foglalkoztak ezzel a kérdéssel: *Szent-Györgyi* in vitro ascorbinsav jelenlétében a pigmentképződés gátlásáról számolt be. *Schroeder* pedig C-vitaminnal megakadályozta a *Bloch*-féle dopa-reakciót. A dopa-reakciót úgy végzik, hogy a bőrből készült fagyasztott metszeteket 24 órára dioxiphenylalanin oldatba helyezik és ekkor a sejtekben levő oxydase hatására barna bőrfesték: a melanin képződik, főleg a bőr hámjának basális és tüske-sejtes rétegeiben. Természetesen, a C-vitamin mint

erősen redukáló anyag, képes ennek az oxydatiós folyamatnak a gátlására.

Főleg angol és amerikai szerzők viszont arról számolnak be, hogy különböző mellékvesekéreg kivonatokra az Addison-kórosak bőre elhalványul. *Grüneberg* szerint a cortin-készítmények e depigmentáló hatásában az ascorbinsav nem játszik szerepet. A kedvező hatás szerinte nem a C-vitaminnak tulajdonítható, hanem a kéreghormonnal van kapcsolatban.

Az arzenmelanosis nagyon alkalmas arra, hogy a C-vitamin és a cortin-készítmények hatását tanulmányozzuk a bőr festékszavarain. Az arzenmelanosis rendkívül makacs hyperpigmentáció. Kivételesen előfordul a kifehéredés néhány hét alatt. Sokszor azonban az egész életen át változatlan marad a sötét szín, még akkor is, amikor az arzén már régóta nem jut be a szervezetbe. *Stahl* esetében az arzenmelanosis másfél év alatt semmit sem halványodott. *Wyss* esetében kilenc hónap alatt tűnt el a barna szín. A betegünk korábban két hónapig is feküdt egyhuzamban intézetben, azonban a bőre legkisebb mértékben sem lett világosabb.

A klinikán a férfit és a rokon kislányt volt alkalmunk észlelni. Így két esetben volt lehetséges, hogy a C-vitamin, illetőleg a kéreghormon gyógyhatását megítéljük. Olymódon jártunk el, hogy a C-vitamint és a kéreghormont együttesen, illetőleg külön-külön adagoltuk két-háromhetes időszakokban váltogatva és figyeltük a bőr színének változását. Naponta 300, illetőleg 600 mgr C-vitamint és 1, illetőleg 2 ampulla Richter-féle Cortigent fecskendeztünk be. Csaknem négy hónapig tartó megfigyelésünk szerint a C-vitamint és Cortigen külön-külön nem tudta befolyásolni a pigmentzavart lényegesen, azonban úgy látszik, hogy a C-vitamin és Cortigen együttesen némileg hatásos arzenmelanosis eseteiben, mert a férfi végtagjai, amelyek legkevésbé barnultak meg, ilyen kezelés mellett kifehéredtek és a mellkas bőrén is megnagyobbodtak a világos területek, azonban a has és genitáliák környékén változatlan maradt a sötétbarna szín. Úgy látszik, a kifehéredés oly módon jön létre, hogy a Cortigen a C-vitamin anyageseréjét befolyásolja, úgy hogy ezáltal képessé válik a melanin képződés gátlására. Érdekes, hogy betegeink nem

szenvedtek C-vitamin fogyatkozásban és az intracutan fecskendezett C-vitamin (300 mgr 10 ccm phys. konyhasóoldatban) nem halványította ki a befecskendezés helyén sem a bőr barna színét.

Minthogy a C-vitamin és a kéreghormon kezelés nem nagyon volt eredményes, más gyógyító lehetőségekkel is kísérleteztünk. Abból indultunk ki, hogy az arzénmérgezettnék a bőre a fénynek kitett helyen nem barnul meg. Ezért megkíséreltük, hogy a hyperpigmentatiót kvarcfénykezeléssel tüntessük el. Sajnos, ez a kezelés nem váltotta be hozzáfűzött reményeinket, mert még a kis lencsényi világos bőrterületek is megbarnultak a kvarcfény hatására.

*Összefoglalás:* Idült arzénmérgezésben szenvedő családot ismertettünk, amelynek tagjai között májcirrhis, leukomelanoderma és hyperkeratosis együttes előfordulásával találkoztunk. A diagnosis biztosítására a legegyszerűbb és legcélravezetőbb eljárás — tapasztalatunk szerint — a haj arzéntartalmának meghatározása. A C-vitamin és kéreghormon együttesen némileg hatásos, de külön-külön nem igen befolyásolják a bőr barnulását. Az arzénmelanosis fénykezelése eredménytelen. A mérgezést valószínűleg az okozta, hogy arzénes permetezőszér került a gémeskút vizébe. A víz literenként 2 mgr arzént tartalmazott.









94778



# DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Organ der Berliner Medizinischen Gesellschaft und anderer Vereinigungen

Beirat:

H. Eymér, München / A.W. Fischer, Kiel / K. Schneider, München / R. Siebeck, Berlin

Schriftwalter:

A. Rühl / A. Pickhan / K. Klare

VERLAG: GEORG THIEME, LEIPZIG

---

Vervielfältigung und Verbreitung von Arbeiten aus der „D. m. W.“ sowie deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

---

Aus der Medizinischen Klinik (Direktor: Dr. St. RUSZNYÁK, öö. Prof.)  
der Kgl. ung. Nikolaus v. Horthy-Universität in Szeged (Ungarn)

## Zur Diagnostik und Therapie der chronischen Arsenvergiftung

Von Dr. ARTUR HÁMORI

Die Diagnose der chronischen Arsenvergiftung kann unter Umständen zu den schwer zu lösenden Aufgaben des Arztes gehören. In Gegenden, wo die Arsenvergiftung aus irgendeinem Grunde häufiger vorkommt, bei Fabrikarbeitern, die mit arsenhaltigen Stoffen beschäftigt sind, oder dann, wenn der Kranke längere Zeit hindurch mit einer arsenhaltigen Arznei behandelt worden war und die Gefahr der Überdosierung besteht, wird man eher an eine Vergiftung denken als in unseren Fällen. Es handelte sich hier um einen Kranken bzw. um dessen Familie, die auf einer einsamen Farm lebten, nur Landwirtschaft betrieben, niemals in einem gewerblichen Betrieb beschäftigt waren und auch keinerlei Arznei zu sich genommen hatten.

Wie allgemein bekannt, wird die Diagnose der chronischen Arsenvergiftung durch die Beschaffenheit des Mittels an sich erschwert. Das farblose, geruch- und geschmacklose Gift kann unbemerkt in den Körper gelangen; wird es dem Organismus längere Zeit hindurch in mehrfach wiederholten, kleinen Mengen einverleibt, dann kann es die verschiedensten klinischen Krankheitsbilder nachahmen. Dies war auch bei unserem Kranken der Fall: Es entwickelte sich das Bild der Leberzirrhose mit allen bezeichnenden Erscheinungen, zu denen sich auch eine Hautveränderung gesellte, die an Poikiloderma erinnerte. Obwohl der Kranke sein Leiden nicht vernachlässigt hatte und sich wiederholt in Krankenhausbehand-



lung befand, ist es verständlich, daß die wahre Ätiologie der Krankheit erst nach längerer Zeit entdeckt werden konnte.

Unser Fall bzw. unsere Fälle haben nicht nur wegen der großen Seltenheit des klinischen Bildes — Arsenleberzirrhose und, wie sich schließlich zeigte, *Leukomelanoderma arsenicalis* — Anspruch auf allgemeines Interesse, sondern bieten

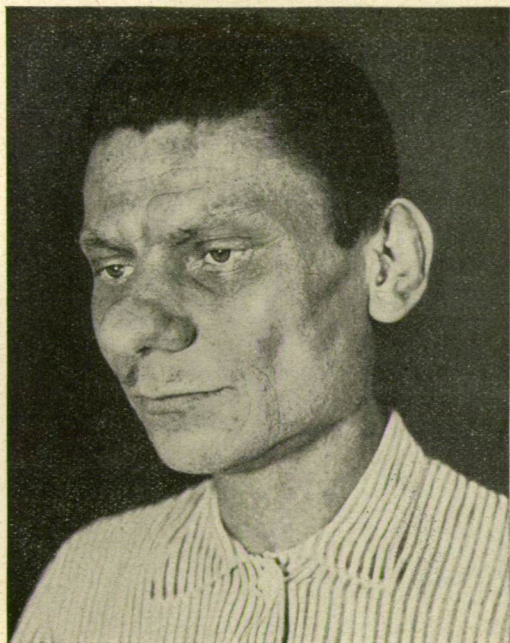


Abb. 1

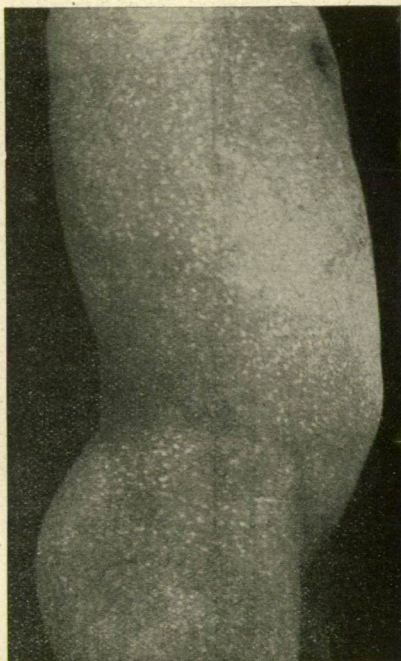


Abb. 2

auch Gelegenheit, diagnostische und therapeutische Fragen zu berühren.

Aus der auf Jahre zurückgreifenden Vorgeschichte sei bloß das Wesentliche herausgegriffen. Der 35 Jahre alte Landwirt N. V. wird am 5. VIII. 1940 der Station unserer Klinik überwiesen und gibt an, seit 5 Jahren krank zu sein. Die ersten Anzeichen waren Verdickung der Haut an den Handflächen und den Fußsohlen, Auftreten von Warzen an Händen und Füßen und Brüchigwerden der Fingernägel; später wurden die Haare der Augenbrauen, des Bartes und insbesondere der Achselhöhlen schütter und allmählich begann sich die ganze Haut bräunlich zu verfärben. Im späteren Stadium begann der Bauch an Umfang beträchtlich zuzunehmen, es stellte sich stark schmerzhaftes Spannungsgefühl ein und mitunter steigerten sich die Schmerzen im Bauch so stark, daß der Kranke unfähig war, zu essen. In diesem schweren Zustand gelangte der Kranke in



Krankenhausbehandlung; dort wurde als Ursache der Beschwerden eine starke Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle festgestellt und punktiert. Es entleerten sich 10 Liter Flüssigkeit, welche nicht entzündlichen Ursprungs war. Man stellte die Diagnose „Leberschrumpfung“ und behandelte den Kranken mit *Cremor tartari*, entsprechender Diät und verabreichte ihm wöchentlich je 1 Novuritinjektion, worauf er jeweils mehrere Liter Harn entleerte. Nach der 2 Monate dauernden Behandlung besserte sich der Zustand so weit, daß er das



Abb. 3

Krankenhaus verlassen konnte. Anschließend war Patient vollkommen beschwerdefrei, er war imstande, auch schwere Arbeiten (Graben, Jäten, Mähen usw.) zu verrichten.

Diese Besserung war jedoch nicht von langer Dauer. In mehreren Monaten verschlechterte sich der Zustand abermals und schließlich begab sich der Kranke durchschnittlich jährlich einmal in Krankenhausbehandlung, wo der Aszites entweder durch Punktion oder mit Hilfe diuretischer Mittel behandelt wurde.

Nach der abermaligen, seit einigen Wochen anhaltenden starken Verschlechterung wurde der Kranke im August 1940 der Station unserer Klinik überwiesen. Es bestand vollkommene Appetitlosigkeit, sehr starke Abmagerung, allgemeine Schwäche. Der Bauchumfang hatte wieder stark zugenommen und es kam mehrmals täglich zum Erbrechen.

Die äußerlich sichtbaren Veränderungen erhellen aus den Abb. 1–4. Die Nase ist stark verdickt und von akromegaloider Gestalt; mit Ausnahme der Kopfhare ist der Haarwuchs allenthalben (Augenbrauen, Bart usw.) recht spärlich. Die Haut ist — das Gesicht ausgenommen — überall stark gebräunt, insbesondere am Bauch und in der Gegend der Geni-



talien; am schwächsten verfärbt sind die Extremitäten. Die Hyperpigmentation ist jedoch nicht gleichmäßig verteilt, sondern läßt stecknadelkopf- bis linsengroße, scharf begrenzte helle Flecken erkennen; auf den tiefbraun verfärbten Gebieten ist eine nahezu schwarze Äderung zu sehen. Die Haut ist atrophisch und schuppt sich. An den Handflächen und Fußsohlen besteht beiderseits starke Hyperkeratose mit ziemlich tiefen Furchen. Hand- und Fußrücken weisen warzenartige Hornablagerungen

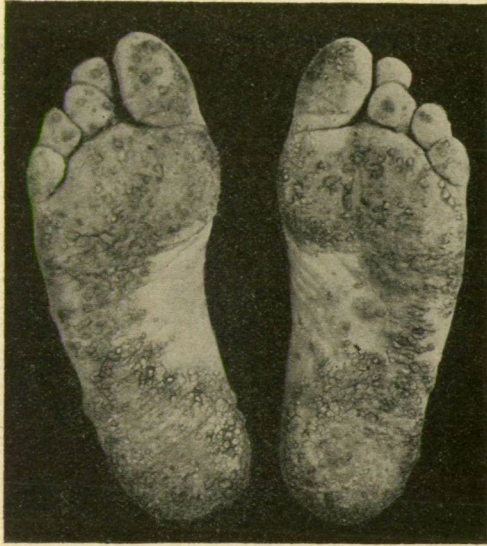


Abb. 4

auf. Zu bemerken ist hier, daß an den Schleimhäuten keine Pigmentflecke zu sehen sind.

Der Bauch ist sehr stark vergrößert und so straff gespannt, daß die Untersuchung mittels Palpation nicht möglich ist; es besteht Fluktuation. Die Probepunktion fördert strohgelbe Flüssigkeit zutage, die positive Rivaltasche Reaktion ergibt, somit als entzündlich bedingt anzusprechen ist. Da es sich bei der abdominalen Flüssigkeit den früheren Befunden gemäß um ein Transsudat gehandelt hatte, darf das Positivwerden der Rivaltaschen Reaktion mit den wiederholten Bauchpunktionen in Zusammenhang gebracht werden. Von seiten der übrigen Organe sind keine wesentlicheren Veränderungen nachweisbar.

Differentialdiagnostisch hatten wir an verschiedene Möglichkeiten zu denken. Das gleichzeitige Vorkommen der Leberzirrhose und Hyperpigmentation erinnerte zunächst an das Krankheitsbild, das HANOT und CHAUFFARD (1) unter dem Namen „Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré“ beschrieben haben und für das das gleichzeitige Auftreten der Leberschrumpfung, der braunen Hautverfärbung und der Zuckerkrankheit bezeichnend ist. Seit RECKLINGHAUSEN (2)



findet diese eigenartige Stoffwechselstörung im deutschen Schrifttum statt der Bezeichnung **Pigmentzirrrose** mehr unter der Benennung **Hämochromatose** Erwähnung.

Die andere Möglichkeit, die ernstlich zu erwägen war, war die Annahme, die **Pigmentstörung** sei **hypophysären Ursprungs**, worauf in erster Linie die akromegaloide Nase hinzuweisen schien. Wie schon aus dem älteren Schrifttum bekannt, kommt es bei Geschwülsten der Hypophyse nicht selten zur braunen Verfärbung der Haut, sodaß **SÉZARY** noch vor Entdeckung des melanophoren Hormons die Möglichkeit des hypophysär bedingten Melanodermas erwähnte. Die Entstehung desselben ist aber heute noch nicht ganz geklärt. An der Hand zweier Fälle nahmen **MARANON**, **RICHET**, **SOURDEL** und **NETTER** (3) an, daß die Bräunung der Haut wahrscheinlich durch die Vermehrung des melanophoren Hormons der Hypophyse verursacht werde. Das melanophore Hormon soll nach der Ansicht dieser Forscher nicht nur die Pigmentverteilung der poikilothermen Tiere regeln, sondern auch in der menschlichen Pathologie eine wichtige Rolle spielen. In Betracht kam ferner noch ein seltenes Krankheitsbild, und zwar die **Neurocrinie pigmentaire** von **ROUSSY** und **MOSINGER**, bei der sich in der Hypophyse ein melaninartiger, brauner Farbstoff anhäuft, der auf dem Nervenwege durch das Infundibulum der Drüse nach dem Hypothalamus weiterwandert. Man kann sich vorstellen, daß der vermehrte Farbstoff hypophysären Ursprungs unter pathologischen Verhältnissen auch in die Haut gelangen kann.

Schließlich mußten wir bei der atypischen Pigmentierung natürlicherweise auch an die **Addisonsche Krankheit** denken. Andere Pigmentstörungen — wie sie mitunter bei Pellagra, bei verschiedenen Kachexien, schweren Anämien oder chronischen Enterokolitiden zu sehen sind — kamen unseres Erachtens hier nicht in Betracht.

Zur Klärung der Diagnose führten wir u. a. noch folgende Untersuchungen aus. Die Berlinerblaureaktion intrakutan und an exstirpierten Hautstückchen — da es bei der Pigmentzirrrose zur Vermehrung des eisenhaltigen Farbstoffes kommt —: negatives Ergebnis. Wegen Verdacht auf Hypophysentumor: Augenspiegelung, Gesichtsfeld, Schädelröntgenaufnahme, keinerlei nennenswerte Veränderung. Zum Nachweis der etwaigen Addisonschen Krankheit: Blutdruck, Blutzucker, Zuckerbelastungskurve, Adrenalin-Blutzuckerkurve, Blutnatrium, Blutchlor und Restnitrogen; durchwegs normale Verhältnisse. Nachdem alle Versuche, unseren Fall in eine der näherstehenden Krankheitsgruppen einzureihen, fehlgeschlagen waren, kam schließlich nur noch der entfernter liegende Zustand in Frage: die chronische Arsenvergiftung. Bei dieser kommt es manchmal vor, daß die ganze Haut mit Ausnahme des Gesichts hyperpigmentiert ist. Damit konnten evtl. die Hyperkeratose, die Leberzirrrose und das Leukomelanoderma auf dieselbe Ätiologie zurückgeführt werden.

Um unsere Annahme zu bekräftigen, suchten wir das Arsen chemisch nachzuweisen und wählten dazu das einfache und rasche Verfahren nach SINGER und FISCHL (4), dessen niedrigster Schwellenwert bei 0,1  $\gamma$  liegt. Mit Hilfe dieses Verfahrens fanden wir im Harn unseres Kranken je Liter 500  $\gamma$  Arsen. Aus diesem Befund ließ sich jedoch noch kein endgültiger Schluß ziehen, da auch der Arsengehalt des gesunden Harns — nach CRONER und SELIGMANN (5) —, wahrscheinlich je nach dem Arsengehalt der Nahrung, starken Schwankungen unterworfen ist. Diese können nach BILLETER und MARFURT (6), BANG (7), SCHWARZ (8), SZÉP (9) je Liter Harn 0–1 mg betragen. Die von uns gefundenen 500  $\gamma$  bewegen sich demnach noch innerhalb normaler Grenzen.

Bei unseren weiteren Nachforschungen gingen wir davon aus, daß bloß ein geringer Teil des Arsens ausgeschieden worden war und ein großer Teil in den epithelialen Organen abgelagert wurde. Wir untersuchten daher den Arsengehalt der Haare und fanden in 25 mg der Haare 3,5  $\gamma$  Arsen, d. h. etwa 14 mg%. Diese Menge entspricht dem 1500fachen des normalen Wertes, der nach BILLETER und MARFURT (6) 0,0097 mg% beträgt; ungarische Verfasser geben etwas höhere Werte an: VÁMOSSY und BALOGI (10) 0,015–0,038 mg%. SZÉP (9) 0,024–0,108 mg%.

Vor der Entlassung des Kranken wurde diese Untersuchung wiederholt. Das zur Zeit der ersten Untersuchung geschorene Haar war inzwischen wieder nachgewachsen; da während der Zwischenzeit keine Arseneinfuhr stattgefunden hatte, war nunmehr ein geringerer Arsengehalt der Haare zu erwarten. Trotzdem seit der Vergiftung etwa 4 Monate vergangen waren, enthielten die sorgfältiger gereinigten (vgl. SZÉP [9]) Haare bei der 2. Untersuchung noch immer recht viel Arsen: 25 mg gereinigte Haare zeigten einen Arsengehalt von 1  $\gamma$ , d. s. 4 mg%. Da es unter pathologischen Verhältnissen vorkommt, daß sich in den Haaren so gewaltige Mengen Arsen ansammeln, während mit dem Harn verhältnismäßig wenig Arsen ausgeschieden wird, ist es ratsam, gegebenenfalls stets auch den Arsengehalt der Haare zu bestimmen. Dieses Verfahren ist bedeutend einfacher als die mikrochemisch-histologische Untersuchung extirpiertter Hautstückchen und zweckmäßiger als die Bestimmung des Arsengehaltes im Harn.

Da nunmehr die Diagnose der chronischen Arsenvergiftung gesichert erschien, suchten wir die Quelle der Vergiftung festzustellen. Wir hielten einen Ortsaugenschein in der Behausung des Kranken und untersuchten den Maueranstrich, die Gebrauchsgegenstände, Eßgeschirr, Trinkgefäße usw. Wir entnahmen dem Brunnen eine Wasserprobe und fanden bei der chemischen Untersuchung derselben einen Arsengehalt von 2 mg je Liter Wasser! Die weiteren Nachforschungen ergaben, daß auch die Frau des Kranken und ein im selben Haushalt lebendes verwandtes Mädchen erkrankt waren. Bei den beiden

Familienmitgliedern waren jedoch die Erscheinungen bei weitem nicht so schwer wie bei unserem Kranken, der täglich bis zu 3 Liter des vergifteten Wassers getrunken hatte. Bei dem Mädchen stand die Braunfärbung der Haut, bei der Frau die Hyperkeratose der Handfläche und Fußsohle im Vordergrund.

Somit war der ärztliche Teil der Nachforschungen beendet und es blieb der Polizeibehörde überlassen, festzustellen, auf welche Weise so große Arsenmengen in das Brunnenwasser gelangt waren. Am wahrscheinlichsten scheint es, daß das Arsen einem Zerstäubungsmittel — wie es die Landwirte zum Besprengen der Weinreben und Obstbäume benutzen — entstamme. Die diesbezüglichen Untersuchungen sind zur Zeit noch nicht abgeschlossen.

Die Arsenmelanose erschien geeignet, um die **Wirkung der Vitamin C- und der Nebennierenrindenpräparate** — als den beiden Mitteln, mit denen es gelingt, die Addison-Pigmentierung zu beeinflussen — auf die **Hautpigmentstörung** zu studieren. Die Arsenmelanose ist eine sehr hartnäckige Hyperpigmentation. Ausnahmsweise kann die Verfärbung der Haut in wenigen Wochen wieder schwinden, oft bleibt jedoch die dunkle Hautfarbe das ganze Leben lang unverändert bestehen und schwindet auch dann nicht, wenn dem Organismus schon längst kein Arsen mehr zugeführt wird. Im Falle von STAHL (11) blieb die Arsenmelanose 1½ Jahr hindurch vollkommen unverändert, während sie im Falle von Wyss (12) in 9 Monaten geschwunden war. Auch bei unserem Kranken hatte sich die Verfärbung der Haut in den letzten Jahren — trotz wiederholter Krankenhausbehandlung von mehreren Monaten — nicht im geringsten verändert.

In der Klinik hatten wir Gelegenheit, den Mann und das oben erwähnte verwandte Mädchen zu beobachten; wir konnten daher die therapeutische Wirkung des Vitamin C und des Rindenhormons in 2 Fällen beurteilen. Die Art der Behandlung wurde jede 2.—3. Woche geändert, und zwar verabreichten wir die Präparate einzeln oder beide zugleich. Dabei wurden vom Vitamin C täglich 300 bzw. 600 mg, vom „Cortigen“ (Richter) täglich 1 bzw. 2 Ampullen injiziert. Die nahezu 4 Monate dauernde Beobachtung führte zu dem Ergebnis, daß die Pigmentstörung weder durch Vitamin C noch durch Cortigen allein wesentlich beeinflußt werden konnte, während die gleichzeitige Verabreichung der beiden Präparate bei Arsenmelanose bis zu einem gewissen Grade erfolgreich zu sein scheint. An den Extremitäten des Mannes, die am wenigsten verfärbt waren, wurde die Haut bei dieser Behandlung blaß und auch an der Brusthaut vergrößerten sich die hellen Gebiete; die Verfärbung der Bauchhaut und der Genitalgegend blieb jedoch unverändert. Scheinbar wird der Vitamin C-Stoffwechsel durch Cortigen

beeinflußt, wodurch es zur Hemmung der Melaninbildung bzw. zum Abblassen der Haut kommen kann. Zu erwähnen ist noch, daß bei den Kranken kein Vitamin C-Defizit nachzuweisen war und daß die braune Hautfarbe durch die intrakutane Injektion von 300 mg Vitamin C, in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, kein Abblassen an der Injektionsstelle hervorrufen konnte.

Da die Behandlung mit Rindenhormon und Vitamin C nicht zu dem gewünschten Ergebnis geführt hatte, versuchten wir auch noch andere therapeutische Verfahren. Da die Haut der Arsenvergifteten an den dem Licht ausgesetzten Stellen keine Verfärbung aufwies, dachten wir, die Hyperpigmentation durch die Quarzlichtbehandlung günstig beeinflussen zu können, doch blieben auch diese Versuche vollkommen erfolglos.

**Zusammenfassung.** Durch den Genuß vergifteten Trinkwassers kam es bei drei Mitgliedern desselben Haushaltes zur chronischen Arsenvergiftung. Bei dem Haupt der Familie sind infolge reichlichsten Wasserverbrauches die Erscheinungen am schwersten. Als hervorstechendste Symptome sind zu nennen: das gleichzeitige Auftreten von Leberzirrhose, Leukomelanoderma und Hyperkeratose. Als diagnostisches Mittel hat sich die Bestimmung des Arsengehaltes der Kopfhare am besten bewährt. Therapeutisch sind Nebennierenrindenhormon und Vitamin C einzeln wirkungslos, zugleich verabreicht zeigen sie schwache Wirkung auf die Hyperpigmentation. Die Quarzlichtbehandlung der Arsenmelanose erwies sich als erfolglos.

1. HANOT, Rev. Méd. 1882 S. 385; CHAUFFARD, ebenda 1882 S. 390, zit. nach H. EPPINGER, Die Leberkrankheiten. Wien 1937, J. Springer. S. 424. — 2. RECKLINGHAUSEN, Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. 1889 S. 423, zit. nach H. EPPINGER. — 3. G. MARANON, CH. RICHET, M. SOURDEL u. H. NETTER, Presse méd. 1937 Bd. 45 S. 1883. — 4. E. SINGER u. V. FISCHL, Z. Hyg. usw. 1934 Bd. 116 S. 36. — 5. F. CRONER u. E. SELIGMANN, D. m. W. 1907 S. 995. — 6. O. BILLETER u. E. MARFURT, Helvet. chim. Acta 1923 Bd. 6 S. 780. — 7. I. BANG, Biochem. Z. 1925 Bd. 165 S. 364 u. 377. — 8. L. SCHWARZ, Derm. Wschr. 1932 Bd. 94 S. 577. — 9. Ö. SZÉP, A debreceni Tisza István Tudományos Társaság II. osztályának munkái. 1940 Bd. VII S. 1. — 10. Z. VÁMOSSY u. M. BALOGI, Magy. orv. Arch. 1914 Bd. XV S. 363. — 11. W. STAHL, Derm. Wschr. 1916 Bd. 63 S. 963 u. 1001. — 12. WYSS, Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 1890 S. 473, zit. nach STAHL.

(Anschr. des Verf.: Szeged [Ungarn]), Medizin. Universitätsklinik)

## **K Ü L Ö N L E N Y O M A T .**

---

A Magyar Belorvosok Egyesületének  
1941 május 28 és 29.-én megtartott  
XI. NAGYGYŰLÉSÉN elmondta :  
**Dr. RUSZNYÁK ISTVÁN és**  
**Dr. BENKŐ SÁNDOR (Szeged)**

# **VITAMIN-E A CITRIN?**

---

---

**BUDAPEST, 1941**

---

---

Felelős kiadó : Dr. Rusznyák István, Szeged

---

Kovács és Szegedi nyomda Budapest, IX., Üllői-út 31. szám. — Telefon : 387-193.



## Vitamin-e a citrin?

Irta: Dr. Rusznyák István és Dr. Benkő Sándor (Szeged)

5 évvel ezelőtt közölte egyikünk *Szentgyörggyel* (1, 2, 3) együtt azt a megfigyelést, hogy a flavonok bizonyos haemorrhagiás diathesiseknél vitaminszerű hatást fejtenek ki, amennyiben a csökkent capilláris resistentiát növelik és a vérzéseket megszüntetik. E klinikai leleteket több oldalról megerősítették, de a flavonok vitamintermészetét sokan kétségbevonták.

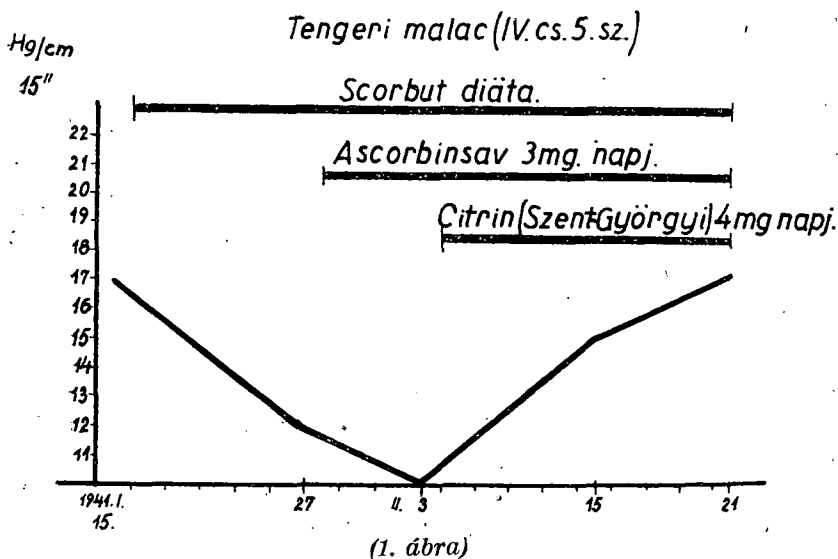
A flavonok vitaminszerű hatását először tengeri mac-lacok kísérleti scorbutján igyekeztünk bizonyítani és úgy látszott, mintha Citrinnel kezelt állatok hosszabb ideig éltek volna és kevesebb vérzést mutattak, mint a kezeletlenek. Ezeket a leleteket azonban sem *Zilva* (4), sem később *Szentgyörggyi* sem tudták megerősíteni. *Hiramatsu* (5) is azt találta, hogy a hesperidin állatkísérletben scorbutra hatástalan. A klinikai megfigyelések azonban néhány szerzőt arra késztettek, (*Elmby* és *Warburg* (6), *Decker* (7), hogy a flavonokat Covitaminoknak tekintsék, amelyek az ascorbínsav therapiás hatását úgy fokozzák, hogy elősegítik a C vitamin felszívódását vagy elraktározását. *Lotze* (8—9) azonban sem a Citrinre, sem a hesperidinre vonatkozólag nem fogadja el a vitamin megjelölést. Ezzel szemben *Scarborough* (10) a flavonok vitamintermészetét, legalább is emberekre vonatkozólag bizonyítottának látja.

Nagy nehézségbe ütközött biztosan flavonmentes diétát állatkísérletek céljára összeállítani, mivel *Robeznieks* (11) bebizonyította, hogy kis flavon mennyiségek sem a táplálékban, sem állati szervekben nem mutathatók ki. Neu-

*weiler* (12) azon adata, hogy a tejben nem található flavon, már ezért sem hozható fel a flavonok vitamintermészete ellen. Így álltak a dolgok, míg 2 évvel ezelőtt *Zacho* (13) beszámolt azon fontos vizsgálatairól, melyek a Citrinnek a tengerimalac *experimentalis* scorbutjára való hatására vonatkoztak. Röviden összefoglalva *Zacho* azt találta, hogy a scorbut diéta a betegség már ismert tünetein kívül a capilláris resistentia nagy foku csökkenését is létre hozza. Ez a csökkenés ascorbinsav adagolásával nem emelhető fel, de jól megszüntethető Citrin adagolásával. Azok az állatok, melyeket ascorbinsav adagolása mellett scorbut diétán tartott, természetesen nem kaptak scorbutot, de CR-juk tartós és jelentős csökkenést mutatott. Míg a többiek, amelyek a scorbut diéta mellett Citrint kaptak, elpusztultak scorbutban, anélkül, hogy CR-juk esett volna.

Vizsgálataink első célja az volt, hogy *Zacho* leleteit ellenőrizzük. Nevezett szerző methodikáját követtük. Az állatokat — tengerimalacokat — az általánosan ismert *Shermann—La Mer—Campbell* diétára fogtuk, a CR-t a kísérlet kezdetén és később 8—10 naponként meghatároztuk. E célból az állatok hátát barium-sufit és cink-oxyd keverékével szőrtelenítjük kb. 3 percig, azután langyos vízzel alaposan lemossuk és lanolinnal a szőrtelen bőrt bezsírozzuk. Rendszerint azonnal elvégezzük a CR meghatározást, de meggyőződünk, hogy az értékek több óra múlva is változatlanok, csak 10—12 óra múlva kezdenek emelkedni. Hogy a bőr felesleges izgatását és az esetleges gyulladást elkerüljük, a meghatározásokat csak 8—10 naponként ismételjük, ennél gyakrabban nem. Fontos a meghatározás pontos helye is. A legmegbízhatóbb és egyúttal legmagasabb értékeket közvetlenül a gerincoszlop mellett kapjuk, távolabb az értékek jelentékenyen alacsonyabbak és változók. A tulajdonképeni meghatározást, mint *Zacho*, mi is a *Borbély*-féle szívómódszer segítségével végeztük. 8 mm belső átmérőjű üveg harangot alkalmaztunk és tengeri malacnál meghatároztuk azt a legkisebb szívást, amely 15 másodperc alatt az első pontszerű vérzéseket okozza (patkányokra vonatkozólag l. később). A normális

érték rendszerint 15—20 cm Hg. Az első ábra mutatja kísérleti sorozatunk egyikének lefolyását. A tengeri malac CR-ja kezdetben 17 cm Hg, amely a scorbut diéta hatására 12 cm Hg-ra süllyed és bár az állat ettől kezdve naponta



3 mg ascorbinsavat is kapott, az esés tovább tartott 10 cm Hg-ig; a most bevezetett Citrin kezelés (nap-i 4 mg eredeti *Szentgyörgyi* készítmény) a CR-t kb. 18 nap alatt az eredeti kiindulási értékre emelte.

Ezek a kísérletek *Zacho* adatait megerősítették. Megfigyeléseinkből következik, hogy:

1. a scorbut diéta az ascorbinsavon kívül flavonokban is szegény.

2. Az elégtelen flavon bevitel függetlenül a C vitamin hiánytól a CR esését okozza, amely flavonok bőséges bevitelével normálisra emelhető.

3. Az experimentalis scorbut kettős avitaminosis, amint mi azt már előbb is feltételeztük.

További megfontolásaink szerint, ha a két avitaminosis egymástól független, akkor kell, hogy a flavonok hatása azokon az állatfajokon, amelyek scorbutot nem kap-

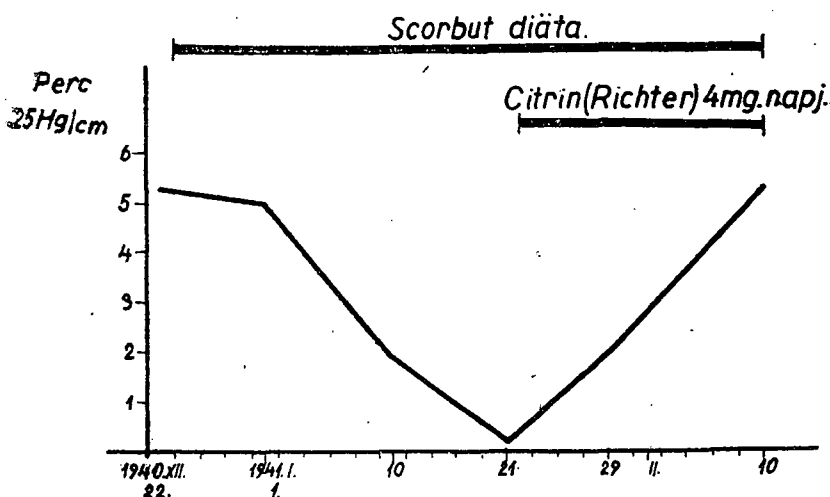
nak, különösképen jól és izoláltan megfigyelhető legyen. Ezen vizsgálatainkra a fehér patkányt választottuk. Ismeretes, hogy a patkány a saját szervezetében tud ascorbinsavat szintetizálni és ha hónapokon át scorbut diétán tartjuk is, semmiféle látható betegségtűnet nem észlelhető rajta. Számos kísérletben találtuk azonban várákozásunknak megfelelően, hogy a CR a scorbut diéta hatására a látszólag egészséges állatokon jelentékenyen esett. A CR meghatározás úgy történik, mint a tengeri malacokon, de célszerűségi okokból nem az időt, hanem a nyomást vettük állandónak. A patkányok CR-ja normálisan nagyon magas. Ezért 25 cm Hg (újabbán pedig 33 cm Hg) szívást alkalmazunk és mérjük azt az időt, amely az első kis vérzések megjelenéséig eltelik.

A CR-nek igen nagy fokú csökkenése következik be a scorbut diéta hatására, gyakran már 2—3 hét múlva, néhány állatnál azonban csak 2 hónap múlva. Volt néhány állat, amelynél a diéta ellenére elmaradt a CR csökkenése. Ennek a viselkedésnek okát egyelőre még nem ismerjük, ezeket az állatokat természetesen a további kísérletekből kizártuk, épügy mint azokat az állatokat, amelyeknél a CR a gerincoszlop két oldalán nagyon különbözött. A 2. ábrán nagyon jól látható egy kísérlet lefolyása. A patkánynak a kísérlet kezdetén magas CR-ja volt, több mint 5 perc volt szükséges, hogy 25 cm Hg szívással vérzéseket kapjunk. A diéta hatására ez az érték 4 hét alatt 15 másodperc lett!

Naponta 4 mg Citrin (*Richter-Budapest.*) a CR-t 3 hét alatt ismét a kiindulási értékre emelte. Érdekes, hogy az állatok egész alacsony CR-juk dacára semmiféle betegség symptomát nem mutatnak, sem a bőrön, sem a belső szervekben makroszkopos spontán vérzéseknek nyomain sem látszanak.

Miután ezek a kísérletek a különböző eredetű Citrin praeparátumokkal (*Richter-Budapest, Bayer-Leverkusen, Hoffmann-La Roche-Basel*) hasonló eredménnyel végződtek, megpróbáltuk tiszta flavonok hatékonyságát kísérletesen megállapítani. Eddig a következő flavonokat volt

# Patkány (II.cs.4.sz.)



(2. ábra)

alkalmunk megvizsgálni: Hesperidin, Hesperetin, Quercitrin, Quercetin, Eriodictyol (aglucon és glycosid), Rhamnetin.

Mindezek az anyagok napi 4 mg dózisban injiciálva hatásosnak bizonyultak. Hogy vannak-e quantitativ különbségek közöttük, arra további kísérletek fognak választ adni. Épenigy további vizsgálatok szükségesek, hogy vajon a különböző flavonoknak állatkísérletben bebizonyított therapiás hatása az emberi pathológiában, de különösen a vascularis purpuránál észlelt hatással párhuzamosan megy-e: ez annál inkább szükséges, mivel mi annak idején (2) a Quercitrin és Rhamnetin therapiás hatását nem tudtuk bizonyossággal beigazolni.

Összefoglalás: a scorbut diäta nem csak ascorbinsavat, hanem flavonokat is elégtelen mennyiségben tartalmaz. Ez megmutatkozik a CR nagyfoku csökkenésében, amely tengeri malacnál függetlenül az ascorbinsav esetleges bevitelétől is létrejön és patkánynál is jelentkezik. Ez a csökkenés Citrinnel és az eddig kipróbált tiszta flavon anyagokkal is megszüntethető. Vizsgálataink tehát a flavonok vitamintermészetét állatkísérletekben is bizonyítják.

## Irodalom :

- 1) **Rusznayák** and **Szentgyörgyi**: Nature 138. 27. (1936.)
- 2) **Armentanó, Béres, Bentsáth, Rusznayák** und **Szentgyörgyi**: Dtsch. med. Wschr. (1936.) 1325.
- 3) **Bentsáth, Rusznayák** und **Szentgyörgyi**: Nature 138. 798. (1936.) 139. 326. (1937.)
- 4) **Zilva** Biochem. Journ. 31. 915. 1488. (1937.)
- 5) **Hiramatsu**: Jap. Journ. of. Dermat 47. 315. (1940.)
- 6) **Elmby** and **Warburg** Lancet '(1937.) 1363.
- 7) **Decker** Münch. med. Wschr. 8. 292. (1939.)
- 8) **Lotze** Zsch. ges. exp. Med. 102. 697. (1938.)
- 9) **Lotze** Dtsch. med. Wschr. (1938.) 477.
- 10) **Scarborough** Biochem. Journ. 33. 1400. (1939.)
- 11) **Robeznieks**: Zschr. f. Vit. fschg. 8. 27. (1938-39.)
- 12) **Neuweiler**: Zschr. f. Vit. fschg. 9. 338. (1939.)
- 13) **Zacho**. Acta path. Scand 16. 1411. (1939.)

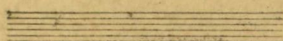


# **KÜLÖNLENYOMAT.**

---

**A Magyar Belorvosok Egyesületének  
1941 május 28 és 29.-én megtartott  
XI. NAGYGYŰLÉSÉN elmondta :  
Dr. HÁMORI ARTUR (Szeged)**

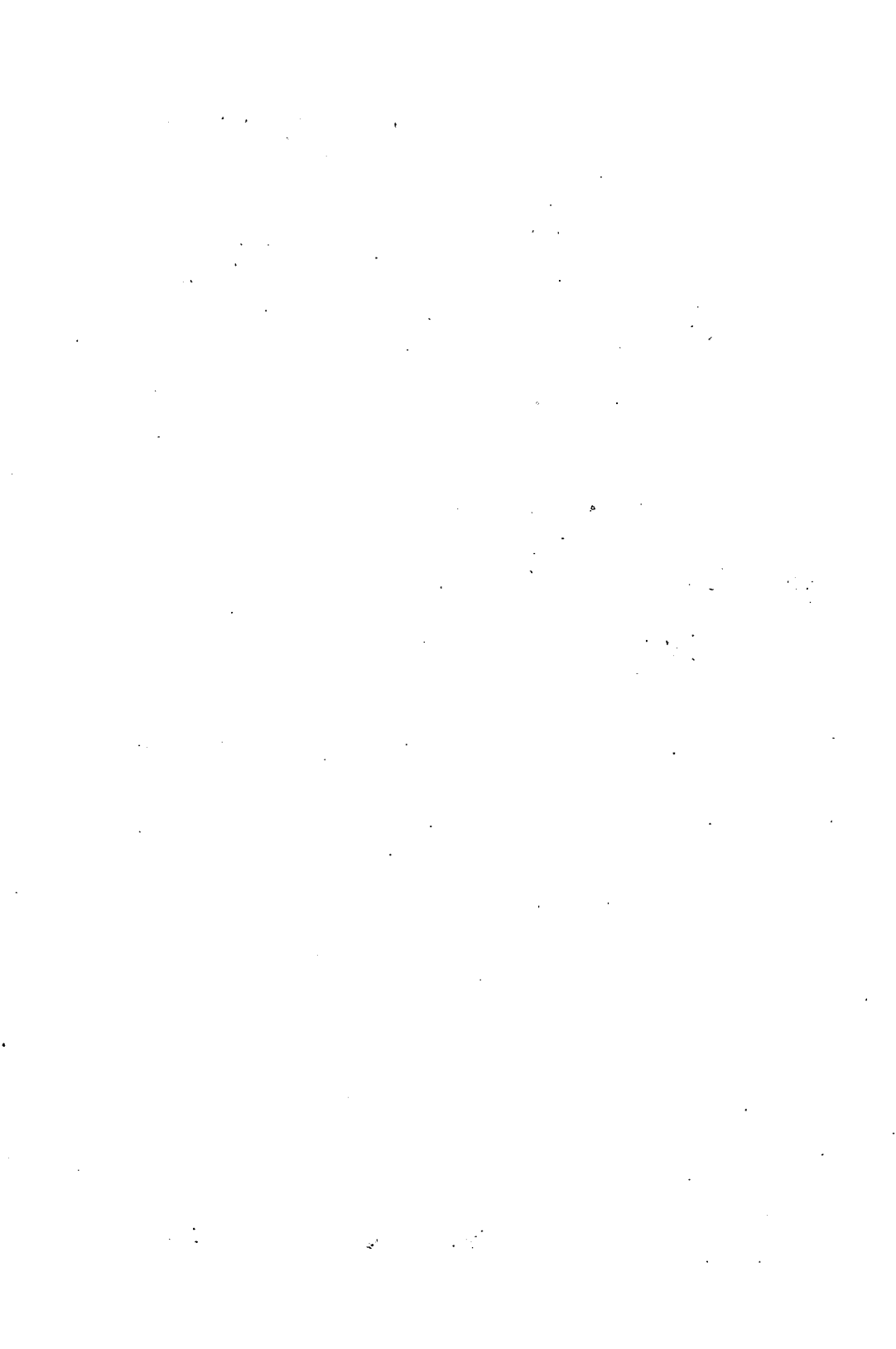
## **Hozzászólások a Magyar Belorvosok Egyesülete 1941-iki ülésén**



**BUDAPEST, 1941**

---





*Dr. Hámori Artur (Szeged):*

Went professzor elhangzott előadásával kapcsolatban a környéki keringés központi szabályozására irányuló agykísérleteit ismerteti. E kísérleteit úgy végezte, hogy kutyákon az agy egyes részeit fokozatosan eltávolította és közben vizsgálta a vérnyomás viselkedését és annak reflexes befolyásolhatóságát. Megállapította, hogy közvetlenül a IX. agyideg felett ejtett metszés után a vérnyomás lezuhan, tehát az erek tonusát megtartó vasomotor központ a nyúltvelő és a híd határán van. A vérnyomást 3 úton lehet reflexesen befolyásolni: a psychomotoros reflexek az agykéregből indulnak ki, a fájdalom ingerek a köztiagyban átfejtik ki hatásukat és a sinus reflex központja a hídban helyezkedik el.

*Dr. Hámori Artur (Szeged) Mező Béla előadásához 3 pontban szól hozzá:*

1. Az előadó szerint a periarteriás sympathektomia hatása azért nem tartós, mert hamarosan új idegek nőnek az átvágottak helyére. Emellett sokkal nagyobb jelentőséget kell tulajdonítanunk az erek ama képességének, hogy rövidesen visszanyerik tonusukat anélkül, hogy beidegzésük újra kifejlődött volna. Ha nyulakon a ganglion cervicale superius-t eltávolítjuk, az azonos oldali fül arteriái nagyon kitérülnek, azonban kb. 3 hét múlva majdnem teljesen visszanyerik eredeti vastagságukat, bár a ganglion nem nő ki. Hasonlóképpen a vese periarteriás sympathektómiája után kifejlődnek a denerválás klinikai tünetei: bővizelés és vérnyomás csökkenés, azonban 3 hét múlva majdnem egészen visszafejlődnek, ámbár a vese üdőérének sorozatos metszetekben való feldolgozása szerint az ideges összeköttetés nem állott helyre.

2. Az előadó az időszakos érzéstelenítés módszerét ajánlja gyomorfekélyek kezelésére. Mi már a szegedi Belgyógyászati klinikán évek óta úgy kezeljük gyomorfekélyes

betegeinket, hogy azok minden reggel 100 cm<sup>3</sup> 1%-os cocaineum novum hydrochloricum oldatot isznak meg, valóban igen jó eredménnyel; azonban a kezelésnek ez a formája kellemesebb, mint a szurásokkal járó időszakos érzéstelenítés.

3. A szerzőnek heveny vesegyulladás eseteiben időszakos érzéstelenítéssel elért látszólagos jó eredményeit (2 hetes gyógyulások) nem tudja elfogadni saját kísérletes eredményei alapján. *Korányi András*sal együtt tanulmányozta a periarteriás sympathektomiá hatását a *Masugi*-nephritisre, összehasonlítva megfelelő kontroll állatokkal a klinikai képet és féloldali denervatio esetében a 2 vese kórszövettani képét. Ezekből a vizsgálatokból kiderült, hogy a denerválás megakadályozza ugyan az anuriát, kedvezően befolyásolja a vérnyomásemelkedést, de az alapbetegség gyógyulása nem várható a beidegzés megszakításától.

---

Felelős kiadó: dr. Hámori Artúr (Szeged).

Kovács és Szegedi nyomda, Budapest, IX., Üllői-ut 31.







# **KÜLÖNLNYOMAT.**

---

A Magyar Belorvosok Egyesületének  
1941 május 28 és 29.-én megtartott  
XI. NAGYGYŰLÉSÉN elmondta:  
**Dr. KARÁDY ISTVÁN**  
(Szeged)

## **Az alarm-reactio szerepe a tápszer- allergia keletkezésében**

---

**BUDAPEST, 1941**

---

Felelős kiadó: dr. Karády István (Szeged).

---

Kovács és Szegedi nyomda. Budapest, IX. Üllői-ut 31. szám.

## Az alarm-reactio szerepe a tápszerallergia keletkezésében.

Irta: Dr. Karády István (Szeged).

Tápszerallergia esetében az antigen igen gyakran valamilyen fajidegen fehérje. Épen ezért az enteralis sensibilizálódás nehezen is egyeztethető össze az emésztés physiologiájának *Abderhaldentől*<sup>1)</sup> származó klasszikus tanával. Eszerint ugyanis a gyomorbélcsatornából fehérjék csak tökéletes, aminosavakig történő lebontódás után kerülnek felszívódásra, ami pedig a fehérjék antigen-tulajdonságának megszűnésével egyértelmű. Feltéve azonban, hogy a táplálékkal bevitt fehérjének egy része valamiképpen — lebontódás nélkül — mégis átjut a bélfalon, mielőtt a keringésbe kerül, át kell haladnia a májon is. A májon való keresztüljutás azonban újabb nehézséggel jár. A májba került fehérjét ugyanis a máj feltartóztatja, megköti, majd lebontja. Hisz *Widal*<sup>2)</sup> vizsgálataiból tudjuk, hogy ez a „proteopexis“ a máj egyik legfontosabb működése.

Ezek szerint tehát az egészséges szervezet fehérjével szemben való enteralis sensibilizálódásának *kettős barriere* állja útját: a *bél* és a *máj*. Ezzel szemben a klinikai tapasztalatok mégis amellettt szólnak, hogy tápszerallergia esetében a gyomor-bélcsatorna képezi a behatolási kaput az antigen számára.

Bár egyre több kísérleti adattal és klinikai megfigyeléssel rendelkezünk arra vonatkozólag, hogy az említett kettős barriere bizonyos körülmények között elégtelenné válhat, az enteralis sensibilizálódás kérdése még ma sem teljesen megoldott probléma. Csak megemlíteném azokat

a körülményeket, melyekről eddig ismeretes, hogy a bél-máj-barriere tökéletlenségét vonják maguk után és így a tápszerallergia egyes eseteiben az enterialis sensibilizálódás mechanizmusának megértéséhez magyarázatul szolgálhatnak. Ilyenek:

1. Az életkor. Egész fiatal állatoknál<sup>3), 4)</sup>, csecsemők-nél<sup>5)</sup>, a bél-máj-barriere physiologiás körülmények között is elégtelen. Ezt mutatja pl. a mesterségesen táplált csecsemők oly gyakori ekzema infantuma, eosinophiliája stb.

2. A barriere-ek túlságos megterhelése<sup>6), 7), 8)</sup> például igen nagy mennyiségű fehérje bejuttatása a gyomor-bélcsatornába. Nagymennyiségű fehérje talán megváltoztatva a gyomor-bélműködést (permeabilitás, secretios viszonyok), lehetővé teszi a felszívódást a bélből a portába és ha a májba kerülő fehérje mennyisége a proteopexicus képesség határát túllépi (Hiki<sup>9)</sup>, nyitva áll az út a sensibilizálódás kifejlődésére.

Könnyebben megérthető az enterialis sensibilizálódás olyan körülmények között, amikor akár betegség folytán, akár mesterséges beavatkozásra a barriere egyik vagy vagy mindkét tagjának működése romlik.

3. Az emésztőmirigyek működésének gyengülése vagy kiesése.<sup>10), 11)</sup> Ilyenkor a pepsin-, elsősorban a trypsin-hatás elmaradván, az aminosavakig való lebontódása a fehérjéknek nem jön létre.

4. Gyomor-bélhurút, mely a nyálkahártya permeabilitásának fokozódásához vezet.<sup>12), 13), 14)</sup>

5. Gyomor-bélnyálkahártya permeabilitását fokozó anyagok előzetes perorális adagolása, epet<sup>15)</sup>, coffein<sup>16)</sup>, sa-poninok<sup>16)</sup>, alcohol<sup>17)</sup>.

6. Májbetegségek, kísérletileg kiváltott májlaesio.<sup>9)</sup>

Előfordulnak azonban a tápszerallergiának olyan esetei, amikor az említett körülmények egyike sem szerepel és a látszólag teljesen egészséges emberek mégis allergiá-sokká válnak. Ma még teljesen megmagyarázhatatlan, hogy mi az oka ilyenkor a jól működő bél-máj-barriere elégtelenné válásának. Ezeknek a ma még érthetetlennek látszó-

eseteknek a mechanizmusára fog talán némi fényt vetni az alább ismertetendő kísérletem:

Kísérletemben a fenti körülményeket, melyek az enterális sensibilizálódást elősegítik, igyekeztem kizárni: Jól fejlett (nem újszülött) állatokat használtam. A gyomorba vitt fehérje mennyisége nem volt túl nagy, nem terhelte meg a bél-máj-barriere-t, hiszen a kontroll állatok nem is sensibilizálódtak. Az antigen bevitelét nem előzte meg olyan anyagok peroralis adagolása, amely akár a gyomor-bélnyálkahártya permeabilitásának fokozása, akár gyomor-bélhurut előidézése útján vagy májlaesio kiváltása révén a bél-máj-barriere működését elégtelenné tette volna. *En egészséges állatokon alarm-reactiot váltottam ki és az alarm-reactio kifejlődésének az idején kísértem meg az állatok enterális sensibilizálását fehérjével szemben.*

Kísérletem ismertetése előtt — azoknak megértése céljából — az *alarm-reactio lényegét* szeretném vázlatosan ismertetni (Az Alarm-reactióra vonatkozó vizsgálatokat 1937—1939-ben, Amerikában, mint Rockefeller-ösztöndíjas H. Selye professzorral együtt végeztem<sup>18-24</sup>):

*Ha a szervezetet hirtelenül valamilyen káros behatás éri, amelyhez quantitativ vagy qualitativ nem volt hozzászokva, jellegzetes anatómiai, functionális és chemiai elváltozások jönnek létre. Ezek az elváltozások függetlenek a behatás természetétől. Mindegy, hogy a káros behatás műtéti traumából, gerincvelő átvágásából, a szervezet erős lehűtéséből áll-e, vagy kimerítő testi munka, vagy valamilyen chemiai anyag (atropin, morphium, vasopressin, adrenalin, histamin, formalin stb.) subletalis dosisban való adagolása okozza a károsodást, a szervezetben létrejövő elváltozások mindig ugyanazok lesznek, tehát nem a specificus stimulusra, hanem a káros behatásra, mint olyanra reagál a szervezet, éspedig egy háromszakaszos „adaptation syndrome“-val. Ez a három szakasz: Stage of alarm, stage of resistance, stage of exhaustion.*

A *stage of alarm*-ra jellemző fontosabb elváltozások a következők: mellékvesekéreg hypertrophiája és fokozott secretios tevékenysége (lipoid granulumok eltűnése), a velő

chromaffin állományának megfogyása, súlyos esetben vérzések, necrosisok. A thymus és nyirokszervek (lép, nyirokcsomók) heveny visszafejlődése. A pancreas excretorius parenchymájának pusztulása (zymogen granulumok eltűnése), necrosisok. A hypophysis elülső lebeny eosinophil sejtjeinek degranulatioja, a magok pyknosisa, az elülső és hátsó lebeny közti határvonal basophil invasioja. Thyroideában atrophia és involutio jelei, melyeket később hyperplasia követ. A gonadok mindkét nemnél kissé atrophisálnak. Leukopenia a vérben, melyet neutrophil leukocytosis követ relatív lymphopeniával. Az eosinophilok eleinte megfognak, majd megszaaporodnak. A vörösvértetszám, haemoglobin emelkedése reticulocytosissal. Erosiok és fekélyek képződése a gyomor-béltraktusban (gyomor, vékonybél, appendix). Haemolymphcsomók keletkezése. Szövetek vízenyőkészségének megnövekedése, vízenyők, mell- és hasüri folyadékok képződése. Májban zavaros duzzadás, zsíros degeneratio, focalis necrosisok képződése. Vesében néha zavaros duzzadás, albumin, esetleg haemoglobinuria. A véralvadási idő megrövidül, fibrinképződés meggyorsul, vérlemezék száma megnő. A vérnyomás transitoricus emelkedés után esik. Anyagok, melyek normálisan nem hatolnak át a bélhármon (adrenalin, histamin stb.), resorbeálódnak. Hőmérséklet súlyos. Az alapanyagcsere csökken, respiratio quotiens megnő. Rövid ideig tartó initialis hyperglycaemia, mely kifejezett hypoglycaemiába csap át. Zsírtransferálóadás (depositio a májban, bőr alatti zsírszövet csökkenés). A vér restnitrogen-, húgysav-, polypeptid tartalmának emelkedése. Kreatinuria fokozódása. A vér chlor-tartalmának csökkenése, különösen a vörösvértetekben. Vizeletben a chlor kiválasztás csökken. A szövetek chlor tartalma szintén csökken, az izmok és agy kivételével. A chlor a vízenyőkben és plueralis- és peritonealis folyadékgyülemekben és az esetleges trauma területén szaporodik fel. A keringő vérmennyiség csökken. A diuresis erősen beszűkül, stb., stb.

Ha a káros behatás nagyon súlyos, az alarm-reactio enrlített jeleinek kifejlődése közben a szervezet el is pusztul.



tulhat. Hogy az *alarm-reactio* mégis *célszerű reactioja a szervezetnek*, abból tudjuk, hogy a károsodás túlélése esetén a leírt somaticus elváltozások 24—48 óra múlva kezdenek visszafejlődni, az *alarm-reactiora* jellegzetes functionális és chemiai elváltozások az ellenkező végletbe csapnak át és ami a legfontosabb, ebben az időben *a szervezet ellenállóképessége nagy mértékben fokozódik*. (Ellen-shock phasis szemben az *alarm-reactiora* jellegzetes shock-phassissal.) Ilyenkor az ellenállás fokozódás nemcsak azzal a stimulussal szemben fejlődik ki, mely az *alarm-reactiot* kiváltotta, hanem mindenféle káros behatással szemben (*nem specificus resistentia stadiuma*). Így például egy előzetes *alarm-reactioval* kivédhető a patkányokon intravénás histaminnal előidézhető appendicitis, adrenalin okozta tüdővizenyő, tengerimalacok anaphylaxiás shockja, vizretentio, stb.

Ha azután a káros behatásnak sorozatosan lesszük ki az állatot naponta, a *resistentia* az illető károsító behatással szemben egyre nő, a szervezet ebből a károsító stimulusból a halálosnál jóval nagyobb quantumot elbír a károsodás legcsekélyebb jeleinek kifejlődése nélkül. Ez az igen erősen felfokozott *resistentia* azonban csak azzal az egy stimulussal szemben áll fenn, amely azt létrehozta, más stimulus még subletális dosisban is a szervezet pusztulásához vezet. (Ez a *stadium a specificus resistentia stadiuma*.)

A károsító stimulusok még tovább ismélődése esetén, egy idő múlva ez a *specificus resistentia* is megszűnik és a szervezet az *alarm-reactiora* jellegzetes tünetek kifejlődése közben elpusztul. *Kimerülési szak, stage of exhaustion*.

Kísérleteimben 250—300 gr-os, részben nőstény, részben hím tengeri malacokat használtam. Az *alarm-reactio* kiváltására háromfajta, különböző stimulust alkalmaztam, és pedig hideget, formalint és histamint. A *hidegkezelés* abból állott, hogy a tengeri malacokat 24 órára Bosch-jégszekrénybe helyeztem, melynek hőmérséklete autoregulatorral +1° C-ra volt beállítva. *Formalinkezelés* 24 óra alatt 3 × 0.2—0.4 ccm 4%-os formaldehyd oldat subcutan in-

jectiojából, a histaminkezelés pedig 24 óra alatt  $3 \times 0.25$  ccm 1%-es histamin oldat subcutan injectiojából állott.

A sensibilisáláshoz *antigenként normalis lósavót* használtam, melyet részemre a Phylaxia gyár volt szives *conserváló anyag nélkül* sterilén ampullázva elkészíteni. Ebből a normalis lósavóból 2—2 ccm-t vittem be a tengeri malac *gyomrába* catheteren át fecskendő segítségével, 24 órai előzetes kezelés után, tehát *az alarm-reactio kifejlődése idején*.

Az antigen peroralis bevitele után az alarm-reactiot kiváltó kezelést nem folytattam tovább, az állatok ketrecükbe helyezve, a kezelés előtti viszonyok között, a megszokott diétán éltek további három héten keresztül.

Az *antigen újbóli bevitele* (reinjectio) a normalis lósavó peroralis beadása után eltelt *három hét múlva* történt. Az állatok ekkor 2—2 ccm normal lósavat kaptak *intraperitonealisan*.

Négy állatnál (controll) alarm-reactiot kiváltó kezelés nélkül adtam be peroralisan, sondán át a 2 ccm lósavót. Ezen állatoknál szintén három hét múlva történt a 2 ccm lósavó intraperitonealis injectioja.

Mindhárom csoport (hideg, formalin, histamin) 8—8 állatból állott. Ezekből, csoportonként kettőt-kettőt 24 órai kezelés után leoltam és autopsiával megbizonyosodtam, hogy az alkalmazott kezelés elégséges volt az alarm-reactio előidézésére (mellékvesekéreg hypertrophia, hyperaemiás gyomor-bélnyálkahártya erosiokkal, appendicitis stb.). A további kísérletre tehát minden csoportban 6—6 állat maradt.

Megjegyzem, hogy a tengeri malacok formalinnal szemben meglehetősen érzékenyek s így elég időbe került az alarmírozásra szükséges dosis meghatározása. Túlerős adag nemcsak az első 24 órában járhat veszéllyel (halálos alarm-reactio kifejlődése), hanem később, 6—7 nap múlva is, kiterjedt kifeléyesedések keletkezése közben az állatok pusztulásához vezethet. Ugy látszik, különböző anyától származó és különböző életkorú tengeri malacok formalin érzékenysége más és más. Hasonló, de nem ilyen kifejezett a histaminnal szemben való érzékenysége a tengeri mala-

coknak. Histaminkezelés esetén is létrejöhetnek 5—7 nap múlva halálhoz vezető fekélyesedések, ha a histamin mennyiséget nagyon tömény oldallal alakjában alkalmazzuk.

*A kísérletek azt mutatják,* hogy az alkalmazott *alarm-reactio* egészséges állatoknál lehetővé teszi a tengeri malacoknak a peroralisan bevitt lósavóval szemben való enteralis sensibilizálódását, mert három hét múlva a parenteralisan bevitt lósavó mind a három csoportbeli állatnál anaphylaxiás shock kifejlődéséhez vezetett. Még aránylag legenyhébb volt az anaphylaxia a formalinnal kezelt csoportban, ezen csoportba tartozó állatok közül mindegyik állat túlélte a shockot. A hideggel kezelt csoportból 1, a histaminnal kezelt csoportból 2 állat exitált anaphylaxiás rohamban. Az anaphylaxiás jelenségek 4—6 perccel a reinjectio beadása után kezdődtek: izgatottsággal, reszketéssel. Néhány perc múlva orrviszketés, örlőmozgások léptek fel, az állatok szőre felborzolódott, az állatok dyspnoesakká váltak. 15—20 perc múlva a dyspnoe elérte a maximumát, az állatok vizelete és széklete elment görcsös rángások jelentkeztek, több állatnál végtagbénulás jött létre. 20 perc múlva a hőmérséklet mind a három csoportbeli állatnál kifejezett (1—2, 2,5 ° C) esést mutatott. Az exitus 30—40 perc múlva következett be. A túlélő állatok még 1—2 óra múlva a reinjectio után is betegnek látszottak, bár izgatottságuk, dyspnoejuk lényegesen csökkent. Időnként ezeknél az állatoknál rohamokban újabb izgatottság, erős orrviszketés volt észlelhető, mely azonban mindössze csak 20—30 másodpercig tartott.

Néhány állatnál, 4—4 mindhárom csoportban, megismételttem a kísérletet a leírthoz hasonló feltételek között, azzal a különbséggel, hogy a reinjectiot, ezúttal csak 0.4 ccm normál lósavót, intravenásan adtam. Az eredmények teljesen hasonlóak voltak, anaphylaxiás jelenségek már 3—4 perc múlva jelentkeztek, de halálos shock nem lépett fel.

Az ismertetett állatkísérletekből nyilvánvaló, hogy az *alarm-reactio*, egészséges állatnál lehetővé teszi a peroralisan bevitt normalis lósavóval szemben az enteralis sensi-

bilizálódást. Ezen kísérletek egyúttal magyarázatul szolgálhatnak a tápszerallergia kifejlődés-mechanismusának megértésére olyan esetekben, amikor egészséges emberek-nél, a bevezetésben említett allergisálódást előmozdító körülmények nélkül fejlődik ki a tápszerallergia.

Kísérleteim alapján elképzelhető, hogy egészséges emberek-nél is elegendő lehet a szervezet általános károsodása, pl. kimerítő testi munka végzése, megfeszített sportolás (futás, úszás, stb.), huzamos időn át hidegben való tartózkodás, baleseti-, ideg-, műtéti trauma, erélyes Röntgen besugárzás, gyógyszerek parenteralis tudosirosása, stb., stb. arra, hogy a bél-máj-barriere elégtelenné váljék a gyomor-bélnyálkahártya permeabilitásának fokozódása, vagy májlaesio kifejlődése folytán és a szervezet a táplálék fehérjével szemben enterálisan sensibilisálódjék.

---

## Irodalom :

- 1) **Abderhalden**, Hoppe-Seylers Z. **53**. 1907: 148, 326, 334.
- 2) **Widal**, Presse méd. 1920:893.
- 3) **Shin Maie**, Biochem. Z. **132**, 1922: 311.
- 4) **Uffenheimer**, Arch. Hyg. **55**. 1906: 139, és Münch. med. Wschr. 1905:1539.
- 5) **Ganghofer u. Langer**, Münch. med. Wschr. 1904:1497.
- 6) **Arloing, Langeron, Spasstisch**, C. r. Soc. Biol. 89. 1923:1293. és 90. 19223:1243.
- 7) **Ascoli, Vigano**, Z. physiol. Chem. 39. 1903:283.
- 8) **Oppenheimer, Michaelis**, Arch. Physiol. Suppl. 1902.
- 9) **Hiki Yoshiyuki**, Sci. Rep. Inst. infect. Dis. Univ. Tokyo **1**. 1922:**163**.
- 10) **Lesné, Dreyfuss**, C. r. Soc. Biol. 70. 1911:136.
- 11) **Walzer, Gray**, Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. 3. 1936:403.
- 12) **Mayerhofer, Pribram**, Wien. klin. Wschr. 22. 1909:875.
- 13) **Lust, Hahn, Hajos**, Wien. klin. Wschr. 1924:595.
- 14) **Lawatschek**, Prag. med. Wschr. 39. 1914:185.
- 15) **Besredka**, Ann. l'Inst. Past. 21. 1907:348. és 23. 1909:166.
- 16) **Kofler**, Dtsch. med. Wschr. 1932:1488.
- 17) **Hajos**, Wien. klin. Wschr. 1. 1924:95. és Dtsch. med. Wschr. 17. 1928:693.
- 18) **Karády, Browne, Selye**, Quart. J. Exp. Physiol. 28. 1938:23.
- 19) **Karády, Selye, Browne**, Orvosi Hetilap 82. 1938:681.
- 20) **Karády, Selye, Browne**, J. Immunol. 35. 1938:335.
- 21) **Karády, Selye, Browne**, J. Biol. Chem. 131. 1939:717.
- 22) **Karády, Selye, Browne**, Proc. Am. Physiol. Soc. Toronto. April. 1939.
- 23) **Browne, Karády, Selye**, J. Physiol. 97. 1939:1.
- 24) **Selye**, Cyclopedia of Medicine Surgery and Specialities. 15. 1940: 15.













A  
**GYÓGYÁSZAT**  
**TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEI**  
— KÜLÖNLENYOMAT —

NYOLCVANEGYEDIK ÉVFOLYAM — BUDAPEST 1941. 29—30. SZÁM

A Horthy Miklós Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: *Rusznayák István* dr. egyetemi nyilván. r. tanár.)

## A gümős hashártyagyulladásról

UJABB ADATOK A GÜMÖS HASHÁRTYAGYULLADÁS  
PROGNOSISÁHOZ

Írta:

**Korányi András dr.**

egyetemi magántanár, adjunctus.



BUDAPEST  
GLOBUS NYOMDAI MŰINTÉZET RÉSZVÉNYTÁRSASÁG





Míg a tüdőtuberculosis és egyéb szervek tuberculosus megbetegedésének tárgyalása, mind az irodalomban, mind előadások keretében igen gyakori — addig a savós hárták, de különösen a tuberculosus peritonitisre vonatkozó közlemények és előadások a ritkaságok közé tartoznak. A hazai irodalomban 1928-ban *Lobmayer*-től van egy referatum, mely a magyar orvosok tbc. egyesületének nagygyűlésén hangzott el a savós hárták tuberculosisáról s ezen referatumban foglalkozik a peritonitis tuberculosával is. Ezenkívül *Fülöp*-től jelent meg 1938-ban rövid statisztikai közlemény. A német irodalomban szintén hasonló a helyzet és csak a körboncnok *Schlumpert*, *Borchke* foglalkozik részletesebben a témakörrel a múlt század végén. Újabb irodalmi adatokat csak amerikai szerzők, így *Olcott* és *Paccione*, valamint *Franck* közleménye nyújt. Egyébként teljesen a tankönyvek adataira vagyunk utalva. Meglepőnek kell tartanunk ezt a körülményt, különösen akkor, ha figyelembe vesszük, hogy milyen gyakori megbetegedés a peritonitis tuberculosus. Különösen gyakori ez a megbetegedés az Alföldön és így klinikánk beteganyagában is. A fentemlített megállapításon kívül azonban van még egy ok, ami miatt érdemesnek látszott e gyakorlati tárgykörrel részletesebben foglalkozni, s ez az a körülmény, hogy a peritonitis tbc. prognosisa körül nem alakult ki határozott vélemény, hiszen a prognosist illetőleg is csak a tankönyvek régi statisztikai adatokon alapuló megállapításaira vagyunk utalva, dacára annak, hogy a megbetegedés therapiájában az utóbbi évtized leforgása alatt lényeges haladás történt.

*Körbonctanilag* a peritoneumra localizálódó tbc.-s elváltozásoknak *J. Müller* szerint három megjelenési formája van:

1. a miliaris tbc. részjelensége, amelynek önálló klinikai megnyilatkozási formái a peritoneumon nincsenek.

2. a valódi és önálló localisatiójú peritonitis tbc. a peritonitis circumscripta, mely más, közelfekvő szer-

vek tbc.-s megbetegedései következtében (bél, genitáliák) lép fel.

3. A leggyakoribb alak, amely acut vagy chronikus módon diffuse terjed tova a peritoneumon folyékony exsudatum vagy fibrinosus massa képződése mellett. Ez az a folyamat, amely ascites, alhártya, illetőleg zsugorodó folyamathoz vezet. *Schmaus* és *Herxheimer* csak kétféle formáját különbözteti meg a megbetegedéseknek *Beitzke*-vel megegyezően: a) egyszerű vagy általános tbc. peritonitis valamelyik szerv vagy miliaris tbc.-vel kapcsolatban; b) tbc.-s gyulladás, amely vagy exsudatív vagy produktív jellegű lehet. *Kaufmann* ugyancsak különbséget tesz a savós hárttyák miliaris tbc.-je és a gyulladás között. Ujabban *Randerath* is ezen dualistikus felfogáshoz csatlakozott. Ma már általánosan elfogadott nézetnek kell tartani — a legtöbb szerző véleménye szerint — hogy a savós hárttyák tuberculosisában kórbonctanilag két alak különböztethető meg és pedig a fentemlített miliaris tbc. és a peritoneum tbc.-s gyulladása.

A tuberculosis-bacillus által okozott elváltozások a peritoneumon különbözőek lehetnek a bakteriumok virulentiája, az egyén érzékenysége, a kórokozók száma és az inger hevessége szerint. A legegyszerűbb alakja a peritonitisnek a peritoneum már említett miliaris tbc.-je, amely vagy egy közelfekvő szerv útján jön létre és mint körülírt folyamat localizálódik, vagy a miliaris tbc. részjelenségeként lép fel. Ilyenkor a hashártya kisebb-nagyobb göbcsékkal, tuberculumokkal borított. Ezzel szemben áll az exsudatív forma, bőséges exsudatum elválasztással, a peritoneum azonban ilyenkor is tele van kisebb-nagyobb, részben elsajtosodott tuberculumokkal, fibrincafatokkal és vérzésekkel. Az exsudatum rendszerint serosus, de lehet serofibrinosus és haemorrhagiás. Más esetekben viszont a fibrinképződéssel együttjáró gyulladás áll előtérben és alhártyaképződés lép fel, mely összetapadásokhoz és összenövésekhez vezethet. Ezeknél az alhártyás alakoknál a peritoneum összenövései, megvastagodásai néha oly nagyok lehetnek, hogy mint jól körülírt kötegek tapinthatók, gyakran daganatokat utánoznak és nem ritkán bélpassage-zavarhoz vezethetnek. Igen gyakoriak az ileo-coecalis tájékra localizálódó ilyen képletek, ezt a tájékot szinte praedilectionalis helynek kell tartani s amelyek igen gyakran

vezetnek akár appendicitis, akár periappendicularis tályog téves diagnózisához.

Az izolált ascitessel járó hashártya-megbetegedés első részletesebb leírása *Louis*-tól származik, 1825-ből. Később *West*, majd *Henoch* foglalkoztak e kórformákkal részletesebben. Mind *Louis*, mind *West* egyértelműen minden ascitessel járó hashártyamegbetegedést tbc.-s eredetűnek tartottak és csak később *Henoch* mutatott rá elsőnek arra, hogy vannak más, nem tuberculosus eredetű ascitessel járó hashártyamegbetegedések is. Ma már közismert tény, hogy a betegségek egész sora okozhat ascitest. Így a perikardium külső lemezeinek összenövésai, obliterációi, melyek a májban zsugorodó folyamatokat válthatnak ki; a vena porta rendszerbeli pangás; a valódi cirrhosis; chronikus nephritis; cardialis pangás. De ismeretes az, hogy a hashártya más, nem tbc.-s megbetegedései is okozhatnak ascitest. A hashártya carcinomája, mely rendszerint secundaer úton valamelyik közelfekvő szerv (uterus, ovarium, pankreas, gyomor, bél) áttétje útján okoz ascitest. Primaer rosszindulatú daganatai a hashártyának, mint angiosarcoma, endothelioma, vagy carcinoma igen ritkán fordulnak elő, bár saját beteganyagunkon az utóbbi években két esetben is észleltük a peritoneum carcinosisát, amelyet a klinikai kép és a lefolyás alapján primaernek kellett tartanunk. Chronikus, nem tbc.-s peritonitis igen ritka megbetegedés és rendszerint olyan betegeknél észlelhető, akiknek hosszantartó ascitesük volt s gyakran végeztek náluk haspunctiót. Ritka esetekben társulhat ascites a bélhuzam súlyos megbetegedéseihez, különösen súlyos ulceratiós folyamatokhoz. Egyes szerzők hosszantartó recidiváló typhushoz csatlakozóan észleltek ilyen asciteseket. Az asciteseknek még egy fajtáját francia szerzők észlelték, amely főleg fiatal leányoknál szokott előfordulni és melyre jellemző, hogy az ascites időnként megszűnik, majd hosszabb-rövidebb ideig tartó szünet után újból kifejlődik. Ez a megbetegedés — *Cruveilhier* szerint — sohasem tbc.-s eredetű, s ő e kórformát „ascite des jeunes filles” nevezte el. Egyes szerzők szerint úgy kanyaró, mint más fertőző megbetegedés után is kifejlődhet ascitessel járó peritonitis, valószínűnek látszik azonban, hogy ez az utóbbi két fajtája az asciteseknek mégis csak tbc.-s eredetű. Az irodalomban szerepelnek még közvetlenül a hasat érő traumák következtében fellépő chronikus ascitesek is,

ilyen eseteket észleltek *Wilmaus* és *Lücke*. Egyik ilyen esetükben a fenti szerzők *sectio* útján teljes mértékben kizárták a peritonitis tbc. fennállását. Természetesen egyrészt a fentemlített s *Cruveilhier* által leírt megbetegedés, másrészt a traumás alapon kifejlődő ascitisek és más egyéb megbetegedések kapcsán létrejövő ascitiseknél tbc.-s aetiologia tulajdonképpen sohasem zárható ki teljes bizonyossággal, mert ezek az esetek ritkán szoktak obductióra kerülni. De még a bizonyosan tuberculosus eredetű peritonitiseknél is csak igen ritkán lehet a kórokozókat kimutatni, sőt a *sectiónál* is csak az esetek egy részében lehet typusos tbc.-s kórbonctani elváltozást a peritoneumon kimutatni.

Közleményem elején már említettem, hogy milyen gyakori megbetegedéssel állunk szemben a peritonitis tuberculosánál. De újabban mindinkább az a benyomásunk, hogy a megbetegedés gyakoribb ma, mint az régebben volt. Ezen sajátságos ténynek magyarázatául talán legelsősorban is arra kell gondolni, hogy ezen megbetegedés gyakoriságának oka az, hogy közegészségügyünk fejlődése következtében a több kórház, klinika, szanatórium, jobban képzett orvosok, a fejlődő diagnostika következtében gyakrabban kerül észlelésre. Hiszen ugyanezt a sajátságos jelenséget egyéb megbetegedéseknél is megtalálhatjuk és hogy csak egy ilyen közismert megállapítást említek: a diabeteses betegek száma is állandóan emelkedőben van. De ha a megbetegedés gyakoriságának okát kutatjuk, nem térhetek ki annak a megemlézése elől sem, hogy Szeged városa és annak környéke — amely beteganyagunkat adja — az országos tuberculosus statisztikában igen elszomorító helyen áll. Messzire vezetne és nem is célom ennek okával foglalkozni, csak rámutatok arra, hogy alföldi népünk milyen nyomorban él, milyen hiányosan és egyoldalúan táplálkozik. A hiányos táplálkozás és a tuberculosus közötti összefüggést különösen a mult világháborút követő évek tbc. statisztikái világosan bizonyítják. De ugyanilyen káros s egyes szerzők szerint kimondott praedisponáló factor az egyoldalú, főleg szénhidratokból álló táplálkozás s tbc.-vel való fertőzés szempontjából. Ebből a szempontból elég, ha *Weigerts* közismert állatkísérleteire hivatkozom.

A megbetegedés gyakorisága szempontjából fel kell említenem, hogy a breslaui pathologiai intézet statisztikája szerint 4250 boncolt esetből 1393 volt tbc.-s

eset, ebből 226-nál — vagyis az esetek 16.5%-ánál — lehetett a peritoneumon tuberculosisos elváltozást kimutatni. Számos szerző és tankönyvek egyértelmű megállapításai szerint a peritonitis tuberculosa leggyakrabban valamelyik közelfekvő szerv tbc.-s megbetegedése folytán terjed rá a peritoneumra. Így a fentemlített breslaui statisztikai adatok szerint 226 peritonitis tbc.-s beteg közül 140-nél béltuberculosis is kimutatható volt. Az amerikai *Lorenz* szerint a tbc. peritonitis tulajdonképpen inkább tekinthető a tüdőtuberculosis complicációjának, mint önálló tbc.-s manifestációnak. Szóba jöhet még, mint góc, a mesenterialis vagy retroperitonealis mirigyeknek tuberculosus megbetegedése. Az általánosan elfogadott vélemény, — amihez a magunk részéről is csatlakozhatunk — az, hogy a leggyakoribb primaer tbc.-s góc a tüdőben szokott lenni. De igen gyakori az, hogy a pleuritis exsudatívához társul vagy vele együtt egyidejűleg lép fel a peritonitis. Francia szerzők, élükön *Godelier*-vel törvényszerűnek tartják, hogy a peritoneum megbetegedését egy vagy kétoldali, pleuritis előzi meg. Megerősítik e törvényszerűséget *Fernet* és *Bouillard*, de hasonló véleményt nyilvánít *Nothnagel* is. *Gály* is elfogadja *Godelier* megállapításait s tapasztalatai szerint igen kevés kivételtől eltekintve, fennáll az említett törvényszerűség s majdnem minden peritonitis tuberculosa esetben ki lehet mutatni a főleg adhaesív callusképződéssel járó pleuritiseket. Saját eseteinkben törvényszerűséget e két megbetegedés között nem tudtunk találni, bár kétségtelen különbség van abban a tekintetben, hogy eseteink, mint már említettem, mindegyike csak klinikai észlelés alatt állott és így az anamnesis alapján physicalis, valamint röntgenvizsgálattal nem lehetett teljes bizonyossággal kizárni azt, hogy nem volt-e betegeink többi részénél is nagyobb százalékban a peritonealis megbetegedést megelőzőleg valamilyen enyhébbfokú pleuralis folyamat. Utolsónak hagytam annak a tárgyalását, hogy milyen gyakori, különösen kórboncnokok véleménye szerint, mint kiinduló forrás a női genitális apparatus.

Kétségtelen az, hogy feltűnő különbséget észlelhetünk a peritonitis tuberculosa gyakoriságát illetőleg a két nemnél. Szembetűnő t. i. az, hogy a nők sokkal gyakrabban betegszenek meg, mint a férfiak. *Thónes* képviselte elsőnek azt a nézetet, hogy a női genitáliák tbc.-s fertőzése következtében, lymphogen vagy contact

úton igen gyakran fertőződik a hashártya; *Thóses* felfogása élénk vitát váltott ki, különösen a német gynaekologusok körében, de az általános vélemény végül is e két szerv közötti szoros kapcsolat alapján, törvényszerűsége emelté a fenti megállapítást. A mai modern felfogás, melyet *Olcott* és *Paccione* képvisel, ugyancsak az, hogy van összefüggés a női genitáliák, különösen a petefészek és méh tbc.-megbetegedése, valamint a hashártya tuberculosisa között. Fenti szerzők 70 női peritonitis tuberculosás betege közül 33-nál volt kimutatható elváltozás a genitáliák részéről. Saját megállapításaink alapján, bár kétségtelen, hogy igen gyakori a két megbetegedés összefüggése, illetve együttes megjelenése, mégsem tudjuk azt törvényszerűnek elfogadni. Saját eseteink közül 77 (60%) volt nőbeteg — vagyis betegeink között is túlsúlyban voltak a nők — ezen 77 nőbetegnél azonban a nőgyógyászati vizsgálat csak 19-nél (24%) mutatott a genitáliák részéről elváltozást.

Mint már említettem, a peritonitis tuberculosa két alakját különböztethetjük meg: az exsudatív és az adhaesív plastikus formát. Saját eseteinknek az irodalomban szereplő adatokkal való összehasonlításánál feltűnő tény, hogy milyen elenyésző számban voltak betegeink között olyanok, akiknél adhaesív-plastikus alakot észleltünk. 117 észlelt esetünk között csak öt volt tisztán adhaesív plastikus alak — ezek közül is kettőnél az anamnesis adatai szerint akkor megbetegedésüket exsudatív alak előzte meg. 11 betegünkél a javulás, illetve gyógyulás plastikus képletek hátrahagyásával történt.

A peritonitis tuberculosa, mint *primaer* tuberculosus manifestatio a ritkaságok közé tartozik. *Borchke* 220 peritonitises egyén sectiójánál csak kettőnél nem talált másutt a szervezetben kimutatható tbc.-s gócot. *Schlimpert* ugyancsak 108 boncolt eset között csak egyet tudott primaernek tekinteni. *Pincoffs* és *Boggs* egyáltalában nem észlelt esetei között primaernek tekinthető peritonitist és ugyancsak nem észlelt 18 esete között *Olcott* és *Paccione* primaer hashártya-tbc.-t. Saját tapasztalataink alapján e kérdéshez teljes határozottsággal ugyanazon indokok miatt nem szólhatunk hozzá, amely alapján a pleuritis és peritonitis közötti összefüggés kérdésénél már szólottam, vagyis mert eseteink, mint már azt szintén említettem, csak klinikailag állottak észlelésünk alatt és boncolásra egy sem került. Ezen az



alapon azonban 117 esetünk közül 47-nél nem tudtunk tuberculosisos göcot kimutatni.

A megbetegedés maga régi felfogás szerint a gyermekkor megbetegedése s egyes tankönyvek megállapításai szerint leggyakrabban 4—12 év között fordul elő, ritkábban észlelhető az a 12—16. életév között. Az újabb észlelések, illetve statisztikák viszont azt látszanak bizonyítani, hogy a megbetegedés leggyakoribb 16—30 év között, de a 30 éven felüli egyéneknél fellépő tuberculotikus hashártyagyulladás sem tartozik a ritkaságok közé, sőt az irodalomban szerepel néhány 50—60 év között fellépő hashártyatuberculosis is. *Olcott* és *Paccione* legújabb statisztikája szerint az átlagos életkor férfiaknál 30 év, nőknél 23 év. A mi beteganyagunk alapján leginkább *Olcott* és *Paccione* adatait erősíthetjük meg, amennyiben nőbetegeink átlagos életkora 23, férfibetegeinké 27 év volt.

*A klinikai kép.* A peritonitis tbc. klinikai képe különböző, aszerint, hogy exsudatív, vagy adhaesív formáról van-e szó. Typusos lefolyása t. k. egyik formának sincs. Általában mégis két megjelenési formáját különböztethetjük meg. Az egyik az acutan fellépő forma, a másik a chronikus lefolyású. Az előbbinél a rövidebb ideig tartó s főleg rossz közérzetben s kis testsúlycsökkenésben megnyilvánuló — legtöbbször figyelembe sem vett jelenségek után — hirtelen magas lázas állapot köszönt be. Ez a megjelenési formája a megbetegedésnek utánozhatja a typhus abdominalist, pneumococcus peritonitist és az appendicitis kórképét. Csak a közelmúltban észleltünk két esetet, ahol a 8—10 napos folytonos láz után — ezeknél is elsősorban typhusra gondoltunk — fejlődtek ki a peritonitis tbc.-re jellemző tünetek. Ezek között a tünetek között első helyen áll az ascites fellépte. Természetesen nehézségek adódhatnak a diagnosis felállítása körül, különösen a megbetegedés elején, ha az ascites mennyisége egészen csekély. Az ascites kikopogtatása rendszerint csak akkor sikerül, ha annak mennyisége az 1000—1500 kcm-t meghaladja. Bizonyos technikai fogásokkal, oldalt fektetéssel, térdkönyök helyzetben való vizsgálattal azomban ennél jóval kisebb mennyiségű folyadékgyülemet is ki tudunk mutatni. Ha a folyadékgyülem elég nagy, a köldök elsimult, vagy elődomborodó. Az egyéb szabad hasúri folyadékgyülemekkel járó megbetegedésektől való elkülönítés szempontjából döntő lesz a próbapunctio

eredménye. Az így nyert hasúri folyadék rendszerint világossárga, átlátszó — de lehet zavaros, sőt néha véres is. Fehérjetartalma magas, az elvégzett Rivalta-kémlés pozitív lesz, a refractio 1.3430-nál magasabb. Meg kell még említeni, hogy nem gyulladásos eredetű folyadékgyülemeknél végzett Rivalta-kémlés is járhat pozitív eredménnyel, ha sorozatosan végeztünk előzőleg punctiókat. A peritonitis tbc.-s folyadékgyülem üledékében lymphocyták találhatók s néha sikerül Koch-bacillust is kimutatni. Ha a folyadékgyülem olyan kicsi vagy csak kisebb letokolt tasakokban foglal helyet, úgy a próbapunctio negatív eredménnyel végződhet, amely a klinikai kép helyes megítélését, illetve a diagnózis felállítását megnehezíti. A megbetegedés alatt a betegek valamilyen jelentősebb fájdalmakról nem igen panaszkodnak, legfeljebb feszülés érzéséről, puffadásról és néha tompa hasi nyomásokról számolnak be. A subjectív tünetekhez tartozik még a nagyfokú gyengeség, étvágytalanság s a lázas állapothoz társuló fejfájás. Gyakran gastrointestinalis tünetek képében jelentkezik a betegség és csak hetek, hónapok múlva fejlődik ki az ascites. A betegség folyamán a lázas állapot hosszabb-rövidebb ideig tarthat (3—6 hét), de néha ezt jóval meghaladó idő is beletelik, míg a lázas állapot lassan megszűnik, az exsudatum felszívódik. A chronikus formája az exsudatív formának tulajdonképpen ugyanilyen klinikai jelenségekben nyilvánul, csak lefolyása sokkal hosszabb, a lázas állapot, az exsudatum kifejlődése, felszívódása többször ismétlődik. Az adhaesív forma klinikai képe még szegényebb, hiszen a peritonitis tuberculosa legjellegzetesebb tünete a hasúri folyadékgyülem legtöbbször hiányzik. Egyedül a has tapintási lelete, a kisebb-nagyobb tömött tapintatú, a belekkel összekapaszkodott resistantiák azok, amelyek alapján a megbetegedésre gondolni lehet. Ha ezen képletek valamelyike a béltractusnak valamelyik részét szűkíti vagy lefűzi, puffadás, obstipatio vagy fájdalmak jelenkeznek, sőt ritkán bél-elzáródás tünetei is kifejlődhetnek.

*Differential-diagnosis.* Az exsudatív formáknál felépő ascites a megbetegedés első stadiumában, rendszerint mint szabad folyadékgyülem jelentkezik, úgyhogy egyéb ascitessel járó megbetegedésektől, így elsősorban máj-cirrrosistól kell elkülöníteni. A megbetegedés későbbi folyamán, amikor kisebb-nagyobb letokolódások jönnek létre, az asciteshelyzetváltozással többé nem mozgat-

ható el és így az elkülönítés nem ütközik nehézségekbe. *Lancereaux* a kétféle ascitesnek egymástól való elkülönítésére igen jó differential-diagnostikus jelt írt le. A májcirrhosis okozta ascitesnél — szerinte — a hason látható vénás hálózat inkább a köldök felett kifejezett, míg a chronikus peritonitiseknél, ha egyáltalában látható, úgy inkább a köldök alatti területeken észlelhető. De ugyancsak az esetek nagy többségében kifejezett különbség észlelhető az ascites alakját illetőleg. Míg a peritonitis tuberculosa okozta ascites alakja rendszerint gömbalakú és feszes, alakját a testhelyzet változásaival nemigen változtatja, addig a cirrhosis okozta ascites alakja helyzetváltozásakor változik. Ezen különbség természetes magyarázata az, hogy a peritonitis tuberculosánál a peritoneumon lévő gyulladások következtében fellépő összenövések mintegy rekeszekre osztják a szabad hasüreget és így ezen rekeszek jobban fixálják a hasat, mint az egytömegű transsudatum okozta ascitesek. Néha letokolt folyadékgyülemek olyan alakot ölthetnek, hogy ovarialis cysta képét utánozzák, s nem tartozik a ritkaságok közé, hogy téves diagnosis folytán műtetre is kerülnek, hisz ismeretes az, hogy a peritonitis tuberculosa műtéti kezelése is ilyen téves diagnosis következtében került be a megbetegedés therapiájába. Az ovarialis cysta és az ascites közötti differential diagnostikai közismert eljárások ismertetésére e helyen nem akarok kitérni. Differential-diagnostikus szempontból azonban fel kell említenem a hashártya carcinosisát, mely — mint már mondtam — rendszerint secundaer úton valamelyik közelfekvő szerv carcinomája esetén lép fel. A hashártyának primaer rosszindulatú daganatai a nagy ritkaságok közé tartoznak. Ezek diagnostizálása nagy nehézségekbe ütközik, s rendszerint csak a minden belgyógyászati kezeléssel dacolásból vagy az esetleges műtét kapcsán elvégzett histologiai vizsgálat eredményeiből lehet a diagnosist felállítani. Támpontot nyújt ezenkívül még a betegek életkora is. Az esetek legnagyobb százalékában ez lényegesen alacsonyabb, mint a carcinomások kora. Peritonitises betegeknel ezenkívül rendszerint hiányzik a kachexia isami carcinomás betegeknel előbb-utóbb kifejlődik. A bélstenosis tünetei, amelyek bélcarcinománál sohasem hiányoznak, tbc. peritonitissnél relatíve ritkák, s csak nem kezelt betegeknel fordulnak elő. Ezt magát érdekes bizonyítéknak kell tekintenünk abból a szempontból,

hogy mechanikus akadályok a hasüregben ritkán vezetnek passage-zavarhoz. Peritonitis exsudatívában szenvedő betegek sectiójánál igen gyakran észlelhetjük, hogy a belek igen erősen dislokált helyzetben vannak, s dacára annak, passagezavar a legnagyobb ritkaságok közé tartozik. A röntgenvizsgálat legfeljebb csak negatív értelemben bizonyító, amennyiben kizárja a bélcarcinoma lehetőségét. A tuberculosus peritonitis adhaesív-plastikus formájának praedilectió helye az ileocecalis tájék, s a folyamat a nyirokmirigyekből vagy a bélből indul ki. Kizárólag az anamnesis alapján a peritonitis tuberculosa a chronikus appendicitistól, periappendicularis tályogtól, valamint malignus tumortól nehezen differentálható el. A májcirrhisistől való megkülönböztetést a cirrhosisnál észlelhető megnagyobbodott lép megkönnyíti, de meglehetősen pontos útbaigazítást fog az anamnesis is nyújtani. A diffus genyes peritonitisek a nagy hasi sensatiókkal járó tünetek miatt nemigen jönnek szóba differential-diagnostikai szempontból. Ezek között csak egy kivétel van és ez a pneumococcus peritonitis. Ez a fajta a peritonitiseknek azonban, ha nem a heves tünetekkel járó kezdeti szakban kerül észlelésre, az azt követő, hetekig-hónapokig tartó ascitessel járó kép, mely összenövésekre is hajlamos, gyakran okozhat nehézséget a diagnosis felállításában. Fel kell említenem, hogy a peritonitis tuberculosa és a máj-cirrhosis közös előfordulása gyakori. Ilyenkor a portalis pangás tüneteivel a peritonitis tbc. tünete is társulnak, melyek a diagnosis felállítását gyakran megnehezítik. A szerzők többségének véleménye szerint ezen esetekben rendszerint a májcirrhosis a primaer.

*Prognosis.* Az általánosan elfogadott vélemény szerint a peritonitis tbc. prognosisa jobb, mint ahogy azt még a mult század végén gondolták. Már *Strassburger* rámutatott arra, hogy különösen az acutabb formáknál igen gyakori a spontán gyógyulás. A gyógyulás gyakran összenövés hátragyásával történik, mely a következő évek folyamán, különösen a röntgennel nem kezelt betegeknél, obstipatio és passage zavarokat okozhat. Közvetlenül peritonitis tuberculosában történő elhalálozás nem nagyon gyakori, inkább más szervek már fennálló tuberculosus megbetegedései, vagy az ahhoz társuló újabb tuberculosus megbetegedések vezetnek halálhoz. Így *Schlimpert* már említett statisztikája szerint 2173 tbc.-s sectiónál csak 9 esetben volt a közvetlen

halál oka hashártya-tuberculosis, ami 0.4%-nak felel meg. *Lobmayer* referatuma szerint sem rossz prognosistól közvetlenül maga a megbetegedés s inkább más szervek, így különösen a tüdő, agyhártya megbetegedése az, ami halálhoz szokott vezetni. Az Új Szent János-kórház gyermekosztályának 63 esete alapján *Fülöp* arra a megállapításra jut, hogy a megbetegedés mindig valamilyen más szerv fertőzött állapotától függ és gyógyulás, illetve tartós javulás csak akkor várható, ha a fertőzés kizárólag a hashártyára localizálódott. *Gáli* prognostikai szempontból is elválasztja férfiak és nők peritonitisét. Véleménye szerint a férfiaknál fellépő peritonitis prognosisa jobb, mint a nőké, mely utóbbi majdnem kivétel nélkül a genitáliák tuberculosisából indul ki. A nőknél fellépő hashártyatuberculosis véleménye szerint rendszerint súlyos széteső dissemináló tüdőfolyamatokhoz vezet és ez a tüdőfolyamat letális kimenetellel szokott járni. *Thónes* férfiak megbetegedését tartja rosszabb prognosistól, mint a nőké: gyermekek megbetegedése ezzel szemben jobb, mint a felnőtteké. *Robertson* egy éven aluli gyermekek megbetegedését tartja a legrosszabb prognosistól, *Mayer* szintén jobbindulatúnak tartja az exsudatív formát, mint a plastikust, ugyanez a véleménye *Korányi* Sándornak is. *Bernhard* az összes peritonitis tuberculosa esete között 15%-ban észlelt letális kimenetelt. Figyelmet érdemelnek *Borchgrevink* tapasztalatai, aki szerint az exsudatív alakok közül azon esetek, ahol a megbetegedés fél éven belül nem recidivál, a prognosistól jó, sőt recidivától sem kell tartani, s ha a megbetegedés alatt összenövésnek nem jönnek létre, úgy az esetet gyógyultnak kell tekinteni.

Saját eseteinkről és azok további sorsáról a következőkben számolhatok be: az elmúlt 12 évre visszamenőleg klinikánkon 117 beteg állott megfigyelésünk, illetve gyógykezelésünk alatt peritonitis tbc.-vel. Ahhoz, hogy a megbetegedés prognosistól saját beteganyagunk alapján foglalkozhassunk, szükségesnek látszott betegeink további, a klinikáról való távozásuk utáni sorsukat is figyelemmel kísérni. Fentemlített eseteink közül a legrégibb 12 évvel ezelőtt feküdt klinikánkon, de a kimutatásunkban szereplő legutóbb észlelt eset óta is eltelt két év. Betegeinket levélben kerestük fel és felszólítottuk őket, hogy egészségi állapotuk ellenőrzése végett személyesen jelenjenek meg a klinikán. Azon betegeknek, akik ezen felszólításunkra nem jöttek be a

klinikára, kérdőíveket küldtünk ki s azok alapján szereztünk adatokat hogylétükről. Másokat viszont a kerületi tisztiorvosok, illetve községi orvosok voltak szívesek átvizsgálni. Az időközben elhaltakról ugyancsak a kerületi tisztiorvosok, illetve községi orvosok útján, avagy kezelőorvosaik útján tudtunk az elhalálozás okára vonatkozó adatokat nyerni. A fenti vizsgálatok, illetve utánajárások alapján elértük azt, hogy a fentemlített 117 betegünk sorsa megközelítőleg tisztán áll előttünk. A klinikán feküdt 21 betegünket — akik a klinikáról még csak két éven belül távoztak — nem vettük figyelembe, mert ezeknél a végleges gyógyulásról, az idő rövidsége miatt nem vonhatunk le következtetéseket.

A fentemlített 117 peritonitis tbc.-s beteg közül annakidején a klinikáról:

klinikailag gyógyultan távozott .....	13
klinikailag javultán távozott .....	88
klinikailag gyógyulatlanul távozott .....	16

A 13 gyógyult beteg közül odahaza 1 recidivált, de meggyógyult.

A 88 javultán távozott betegből:

meggyógyult .....	77
recidivált, de meggyógyult .....	5
más tbc.-s betegségben elhalt .....	3
peritonitis tbc.-ben meghalt .....	2
más betegségben elhalt .....	1

A 16 gyógyulatlanul távozott beteg közül:

tbc. peritonitisben meghalt .....	7
meggyógyult .....	9

Eredményeinket összefoglalva: 117 betegünk közül véglegesen meggyógyult 106 beteg, vagyis eseteink 93%-a.

Peritonitis tbc.-ben meghalt 9, vagyis eseteink 10%-a.

Más tbc.-s megbetegedésben meghalt 3, vagyis eseteink 3%-a.

Más megbetegedésben meghalt 1, vagyis eseteink 1%-a.

Mindezek alapján azt mondhatjuk, hogy a peritonitis tuberculosa prognosisa megközelítően sem olyan rossz, mint azt még a múlt század utolsó éveiben gondolták. Kétségtelen szerepet játszik ebben az a körülmény, hogy betegeinknél mindazon modern therapiás eljárásokat alkalmaztuk, amelyek a mai felfogás szerint leghatásosabbak.

**Therapia.** A modern therapia első helyén kétségtelenül a röntgenbesugárzás áll. E therapia bevezetése a peritonitis tuberculosánál *Magaine* és *Weil* érdeme, akik azt Franciaországban elsőnek alkalmazták. Németországban *Birckel* és *Schall* nevéhez fűződik a megbetegedés sugaras kezelése. A röntgenbesugárzás jó therapiás eredményei úgy az exsudatív, mint adhaesív-plastikus



formáknál érvényesülnek. E kezelést megelőzőleg igen gyakori volt, hogy az exsudatív formák súlyos adhaesív formákba mentek át és mint ilyenek, igen gyakran letalisan végződtek. Ma már azt mondhatjuk, hogy az idejekorán alkalmazott röntgenkezeléssel az exsudatív formák többsége meggyógyul és annak az adhaesív formákba való átmenetele legnagyobbbrészt megakadályozható. Beteganyagunkon a röntgenbesugárzásokat a következőképpen végeztük: betegeinknek egy alkalommal 50—100 r dosist adtunk az egész hasra kiterjedőleg. Ezt az adagot ismételtük egyheti szünetekkel négy-ötízben. (50 cm focus börtávolság, 200 Kv. feszültséggel 1 mm Cu + 1 Al szűrővel.) A besugárzás előtt minden esetben a hasúri folyadékot vagy punctio, vagy diureticumok segítségével csökkentettük. A therapiás röntgenbesugárzásokon kívül igen jó eredményű, mint azt elsősorban *Rollier* ajánlotta, a napkezelés, bár a röntgenbesugárzások eredményeit meg sem közelíti. Számosan propagálják mind a quarz, mind a solluxkezelést, amelyek azonban a röntgenbesugárzás jó hatása mellett teljesen háttérbe szorulnak. Meg kell még emlékeznem a peritonitis tuberculosa sebészi kezeléséről is. Mint ismeretes, ez a therapiás eljárás *Spencer Wells* nevéhez fűződik, aki téves diagnosis folytán peritonitis tuberculosában szenvedő beteget operált meg, akiről azt hitte, hogy ovarialis cystája van. Ez a beteg műtét után meggyógyult. Ez az észlelet indította a szerzők egész hosszú sorát arra, hogy a peritonitis tuberculosa sebészi kezelését propagálják. A statisztikai adatok azonban megcáfolták a therapia létjogosultságát s nyugodtan mondhatjuk, hogy a megbetegedés sebészi kezelése ma már a múlté. *Havlicek* újabban a műtéti therapiát oda módosította, hogy a megnyitott szabad hasüregbe quarz-besugárzást végzett. *Kennedy* ezzel egyidejűleg a szabad hasüregbe történő jodoformbevitelt ajánlja, mely szerinte az összenövések létrejöttét megakadályozza. Röntgenbesugárzásokon kívül a régi conservatív kezelések egész sorozatáról emlékeztünk még meg, amelyek azonban éppúgy, mint a sebészi kezelés, ma már inkább csak irodalmi értékűek. E conservatív eljárások közül a tuberculin-kezelés, a gyógyszeres (Kapesser-kúra, káliszappan, stb.) és a diéta kezelését kell megemlítenem. Az egyetlen a régen alkalmazott eljárások közül, amelyet ma is alkalmazunk, a punctiós kezelés. Ezen eljárást, mint már fentebb emlí-

tettem, egyrészt a röntgenbesugárzások előtt, másrészt a túlságosan nagyfokú ascites okozta kellemetlen subjectív tünetek csökkenésére alkalmazzuk. Egyes szerzők a punctiót összekötik pneumoperitoneum alkalmazásával, melyet levegő, illetve oxygen bevezetésével alkalmaznak. Scatterro ezen eljárás alkalmazásánál csak nemrégiben számolt be igen jó eredményről.

Még egy therapiás eljárásról kell megemlékeznem, amelyet különösen az utóbbi évtizedben jelentős eredménnyel alkalmaznak a tuberculosis therapiájában és ez a chemotherapia. Ez alatt tulajdonképpen kizárólag az aranytherapiát értjük, az egyéb: réz, cerium stb. vegyületek már szintén csak irodalmi értékűek. Az aranytherapia értékét illetőleg a savós hárták s így a peritonitis thc.-t illetően meglehetősen ellentmondók a vélemények, az általános felfogás szerint az eredmények nem jók, újabban azonban francia szerzők, így *L. Bernard* pleuritiseknél és peritonitiseknél jó eredményekről számolnak be. Gyermek polyserositiseinél ugyancsak igen jó eredményeket értek el az aranykezeléssel *Saye*, *Le fèvre* és *Würthgen* és mások.

Saját eseteink között kizárólag arannyal kezelt nem volt s így saját tapasztalataink alapján az aranytherapia hatásosságáról nem győződhetünk meg. Betegeinket, mint azt fentebb már említettem, egyidejűleg röntgen-, valamint aranykezelésben részesítettük. Ha azonban tekintetbe vesszük az irodalom adatait messze meghaladó elért jó eredményeinket, feltételezhető, hogy ebben jelentős szerepet játszik a röntgentherapia mellett az injiciált arany is, melyet *Triphal*, illetve *Aurobis* alakjában adagoltunk.

(Reprinted from SCIENCE, Vol. 94, page 25, July 4, 1941.)

#### EXPERIMENTAL VITAMIN P DEFICIENCY

RUSZNYAK and Szent-Györgyi<sup>1</sup> were the first to find that flavones (citrine) behave like vitamins in man. The new vitamin was named P vitamin, because of its effect on the permeability of capillaries. Later Bentsáth, Rusznyák and Szent-Györgyi<sup>2</sup> found that scurvy in guinea-pigs is not only due to vitamin C deficiency, but is a mixture of deficiency in C and P vitamins. Zilva<sup>3</sup> could not confirm these later experiments, and Szent-Györgyi<sup>4</sup> did not succeed in reproducing them. Two years ago Zacho<sup>5</sup> showed that the diminution of capillary resistance in guinea-pig scurvy has no connection with a lack of ascorbic acid, and can only be made to cease with citrine. It seemed that with the help of a method based on this result vitamin P deficiency could be studied and the efficiency of various citrine preparations controlled. Our own experiments are in agreement with those of Zacho, and we succeeded in showing that those citrine preparations which have a therapeutic action in man, cause the diminished capillary resistance to disappear in the guinea-pig. As it appeared that the scurvy diet is not only deficient in ascorbic acid, but in flavones also, we have studied the effect of a scorbutogenic diet on rats. It is well known that the rat does not develop scurvy even on a diet lacking ascorbic acid. It appeared that under the influence of a scorbutogenic diet the rats did not, in fact, develop scurvy even after a long period of time, but their capillary resistance, measured with the Borbély method, di-

---

<sup>1</sup> *Nature*, 138: 27, 1936.

<sup>2</sup> *Ibid.*, 138 : 798, 1936 ; 139 : 326, 1937.

<sup>3</sup> *Biochem. Jour.*, 31 : 915, 1488, 1937.

<sup>4</sup> *Hoppe-Seylers Zeits.*, 255 : 126, 1938.

<sup>5</sup> *Acta path. scand.*, 16 : 1411, 1939.

minished considerably in 5 to 6 weeks. When we gave such rats with diminished capillary resistance 3 to 4 mgm. of. citrine per day subcutaneously, their capillary resistance became normal in 10 to 14 days. It became clear, therefore, that one can study vitamin P avitaminosis and control the efficiency of citrine preparations on guinea-pigs with scurvy and rats kept on a scorbutogenic diet. These animal experiments are in entire agreement with the results of Scarborough,<sup>a</sup> who has recently published observations which prove the occurrence of isolated P avitaminosis in man.

ST. RUSZNYAK  
A. BENKŐ.

MEDICAL CLINIC,  
SZEGED, HUNGARY,  
MARCH 28, 1941

---

<sup>a</sup> *Lancet*, 2 : 644, 1940.

# Különlenyomat az Orvosi Hetilap 1941. évi 43. számából.

---

A Horthy Miklós Tudományegyetem belgyógyászati  
klinikájának közleménye. (Igazgató: Rusznyák István  
ny. r. tanár.)

## A thyreotoxikus coma gyógyítása kéreghormonnal.

Írták: *Karády István dr. és Varga Sándor dr.*

A hyperthyreosis és morbus Basedowi egész enyhe esetei is átmehetnek váratlanul halálos thyreotoxikus comába. Előidéző okként szerepelhetnek közönséges infekciók, gennyedések, a gyomor-bélhuzam heveny betegségei, műtétek, therapiás röntgenbesugárzás, stb. Sokszor azonban »magától« beállhat a coma, mint a thyreotoxicosisos betegek »természetes halála«.

A thyreotoxikus coma klinikai képét először *Zondek H.* írta le 1930-ban »Basedow-coma« név alatt. Szerinte a coma bevezető cardinalis tünetei: motorikus nyugtalanság és adynamia. A betegek annyira elerőtlenednek, hogy végtagjaik mozgására is képtelenek. Később psychotikus állapot fejlődik ki zavart sensoriummal, amely toxikus encephalopathia benyomását kelti. Olykor agyhártya-tünetek jelentkeznek (tarkómerevség, Kernig-tünet). A beteg makacs álmatlanságban szenved. Beszéde erőtlenné, értelmetlenné válik, bulbaris beszéd-zavarra emlékeztetve. A liquorban azonban kóros elváltozások rendszerint nem mutathatók ki. Később aluszékonyság fejlődik ki, majd bekövetkezik a coma. A gyomor-bélhuzam részéről gyakoriak a hányások és alig csillapítható hasmenések. A bőr színe gyakran az Addison-kórra emlékeztetően barnásan pigmentálódik. A vérkeringési szervek részéről toxikus szívizomelváltozások, szívgyengeség fejlődhet ki, de gyakoribb a peripheriás keringés elég-

telenségének, collapsusnak létrejötté. Collapsus főleg olyan thyreotoxikus comákban kifejezett, melyeknek kiváltó oka valamilyen műtét. A thyreotoxikus comának úgyszólván állandó kísérője kisebb-nagyobbfokú májbántalom, mely elsősorban fokozott urobilinogenuriában és a serumbilirubin növekedésében nyilvánul meg. A thyreotoxikus comában a betegek hajlamosak fertőzésre; különösen a légutak megbetegedése, így bronchopneumonia, pneumonia bonyolíthatja a kórképet, súlyosbítva a thyreotoxikus comát. Jellemző a thyreotoxikus comára a nagyfokú exsiccosis. A hőmenetre a coma előtti subfebrilitásnak hirtelen lázba való átmenetele (38–40° C) jellemző. Ilyenkor a fehérvérsejtszám rendes maradhat, de enyhe leukocytosis, mérsékelt balraeltolódással sem szokatlan lelet. A testsúly többnyire már a praecomás állapotban csökken, de a súlycsökkenés a coma alatt még nagyobbá válik. A vérben a maradék nitrogen többnyire mérsékeltén szaporodik, a cholesterin-szint esik. Jellemző a thyreotoxikus comára a fokozott kreatinuria is.

A fentiekből tehát látható, hogy a thyreotoxikus coma kórképe mennyire hasonlít a mellékveseműködés összeomlásakor észlelhető tünetcsoporthoz.

A következőkben olyan esetről szeretnék beszámolni, melynél thyreotoxikus coma a pajzsmirigytherapiás röntgenbesugárzása közben fejlődött ki és mellékvesekéreghormon kezelésre meggyógyult.

*F. S.* 48 éves nő. *Kórelőzmény:* Kb. 4–5 hónapja, a menopausa beállta óta érzi magát betegnek. Gyakran van szívdobogása, ideges, könnyen és gyakran izzad, jó étvágya ellenére 9 kg-ot fogyott, legyengült. Hasmenése nem szokott lenni, inkább szorulása van. Megelőző betegségek: Tüdőcsúcshurut, tüdőgyulladás, 4 év előtt vakbélműtét. Családi anamnesisben nincs semmi említésre méltó. Két gyermeke egészséges, egy abortus. *Jelen állapot:* Kp. fejlett, lesóványodott nő. Bőre kissé nyirkos, arcon és nyomásnak kitett helyeken testszerte barnásan pigmentált, de látható nyálkahártyáin pigmentfoltok nincsenek. Megnagyobbodott nyirokcsomók nem tapinthatók. Testsúly: 49 kg. hőmérséklet: 36,6° C. Sensorium tiszta. Beszéd szabad. A központi és peripheriás idegrendszer részéről, az élénkebb inreflexeken, kifejezett dermatographismuson, kéz- és szemhéjtremoron kívül kóros eltérés nincs. Szemei fénylők, Graefe-tünet jelezve, Moebius- és Stellwag-tünetek negatívak. A nyakát a kissé megnagyobbodott pajzsmirigye megvastagítja. A tüdő ép. Szívtompulat balra egy ujjal nagyobb, szívhangok tiszták, az aorta II. ékelt. Pulsus kissé feszes, rhythmusos, száma 110.



Vérnyomás RR: 160/90 Hg/mm. Nyelve bevont, több betört, cariotikus gyöker. Hasban kóros nem tapintható, folyadék, érzékenység nincs. A vesetáj nem érzékeny. Széklet, vizelet rendes, üledékben semmi kóros. Vérben Wassermann-, Kiss-, Kahn-reactiók negatívak. Vérték: Vörösvértestszám: 4,500,000. Haemoglobin: 75%. Fehérvérsejtszám: 3600. Fi: 0%. Pá: 10%. Segm: 56%. Eos: 2%. Bas: 0%. Ly: 30%. Mo: 2%. Vörösvértest-süllyedés: 1 óra alatt 15 mm. Serumbilirubin: 0.8 mg%, indirect. Vércukor: 93 mg%. Alapanyagcsere: +40%. Röntgenátvilágítás tüdőkön semmi eltérést nem mutat. Szív balra nagyobb, aortás alakú. Ekg.-lelet: Megnyúlt a-v átvezetési idő. Laevogramm.

Kórlefelvétel: III. 24-től kezdve naponta pajzsmirigyére elülről egy mezőben 150 r Rtg.-dosist kapott (távolság 50 cm, Kv 180,  $\frac{1}{2}$  CU + 1 Al szűrő). IV. 1-én, az 5. Rtg.-besugárzás után lázas lett. Hőmérséklet: 38–39° C között mozog. Pulsusszám 120 fölött. Belső szervek részéről olyan elváltozást, ami a lázat megmagyarázza, physicalis vizsgálattal nem találtunk. Rtg.-átvilágítás a tüdők részéről semmi kórosat nem mutat. Fehérvérsejtszám: 5600. Vizeletben az urobilinogen kissé felszaporodott, egyébként semmi kóros. Feltűnő a beteg nagy nyugtalansága és megváltozott psychotikus viselkedése, sensorium kissé zavart volta. A beteg nagy gyengeségről panaszkodik, apathiásan fekszik az ágyban, táplálékot nem akar magához venni. többször hány. Rtg.-besugárzásokat azonnal félbeszakítottuk. IV. 5-ig a beteg állapota fokozatosan romlik. A beteg sensoriuma egyre zavartabb, a nagy nyugtalanság aluszékonyságba csap át, majd meningealis tünetek lépnek fel: tarkómerevség, Kernig-tünet. Ezért lumbalpunctiót végzünk, ez azonban teljesen rendes leletet ad. A beteg adynamiája fokozódó jelleget ölt, a bőrén a felvételtkor is leírt barnás pigmentáltság észrevehetően fokozódott. Pulsusa könnyen elnyomható, kevésbé telt, percenként 130. IV. 7-én hőmérséklete 40.5° C-ra emelkedik. A láznak ez a hirtelen emelkedése Rtg.-átvilágítással is kimutatható bronchopneumoniával magyarázható. Fehérvérsejtszám: 18,000. A pneumoniaára a beteg comatosus állapota fokozódik. Teljesen adynamiás, collapsus és exsiccosis jelei észlelhetők rajta. Pulsusa filiformis. Vérnyomása RR: 90/80 Hg/mm. A laboratoriumi vizsgálatok közül megemlítjük, hogy a RN 48 mg%, serumchlor 358 mg%, serumbilirubin 2.6 mg%, elhúzódó direct. Takata-reactio a serumban negatív, a vizeletben az urobilinogen erősen felszaporodott.

Mintthogy a Rtg.-besugárzások hatására kifejlődő és a pneumonia megjelenésekor még fokozódó coma — a nagyfokú adynamia, hypotonia, a bőr barnás pigmentáltságának fokozódása, az exsiccosis és a collapsus-szerű állapot kifejlődése miatt — rendkívül emlékeztetett a mellékvesekéreg működésének összeomlásakor jelentkező heveny Addison-kórra, a thyreotoxikus coma idején, a pneumonia fellépésével egyidőben, ére-

lyes cortin-kezelésbe kezdtünk. (IV. 8.) A Richter-gyár Cortigen nevű készítményéből, melynek 1 ccm-e 4 corticodynamias egységnek felel meg, adtunk izomba eleinte egyszer, majd később kétszer 5 ccm-t napjában, ezenkívül a beteg naponta 1 liter physiologiás konyhasóoldatot kapott hypodermoclysis formájában. Mivel az egyre fokozódó urobilinogenuria és nagy serumbilirubinérték májbántalomra utalt, Dextrose + Insulin-kezelést is folytattunk. Erre a már 8 napja fennálló thyreotoxikus coma három nap múlva (IV. 11.) kezdett visszafejlődni, a comatosus állapot megszűnt, a beteg sensoriuma tisztulni kezdett, láza esett, adynamiája csökkent. A thyreotoxikus coma elmúlásával (IV. 15.) egyidőben a laboratoriumi vizsgálatok is javulást mutattak,  $\text{GRN } 38 \text{ mg\%}$ , serumbilirubin  $0.8 \text{ mg\%}$ , indirect. vizeletben urobilinogen normalis, vérnyomás RR:  $150/90 \text{ Hg/mm}$ . A beteg subjectiv állapotában is lényeges változás állott be: erősnek érzi magát, fent járkal, láztalan. Kérésére hazabocsátjuk.

A fenti tünetek és vizsgálati eredmények alapján kétségtelen, hogy röntgenbesugárzás által kiváltott thyreotoxikus comáról van szó, melyet a pneumonia még súlyosbított. Említésreméltó az a körülmény, hogy bejövetelekor bőre már kissé barnásan pigmentált volt, mely az irodalmi adatok alapján a hyperthyreosisos betegeket comára hajlamosítja. Ez a mi esetünk is óvatosságra int az erősebben pigmentált hyperthyreosisos és Basedowos betegek röntgentherapiájának bevezetésekor. Siebeck és Csépai ajánlotta besugárzás előtti jódkezelésnek talán megelőző hatása lehet. Mi legalább is előzőleg jóddal kezelt hyperthyreosisos betegeken a röntgenbesugárzástól thyreotoxikus comát sohasem láttunk.

A thyreotoxikus coma gyógyítása még ma sincs megoldva. Bansi a thyreotoxikus comáról írt nagy összefoglaló referátumában mint coma gyógymódot, a jód nagyadagú (1 gr) bevitelét ajánlja. Ezenkívül vértransfusio és bő folyadékbevitel jó hatását említi meg. A mellékvese kéreghormon kezeléséről nem is tesz említést. A thyreotoxikus comák kezelésében a kéreghormonnal már régebben próbálkoztak, így *Pende, de Candia, Marine* ajánlották, viszont *Weinstein, Marlow* és *Thaddea* a cortin-kezeléstől jó eredményeket nem tapasztaltak. Ezek a therapiás javaslatok teljesen feledésbe mentek. A fenti ellentmondó tapasztalatok valószínűleg a kéreghormon kismennyiségű adagolására vezethetők vissza.

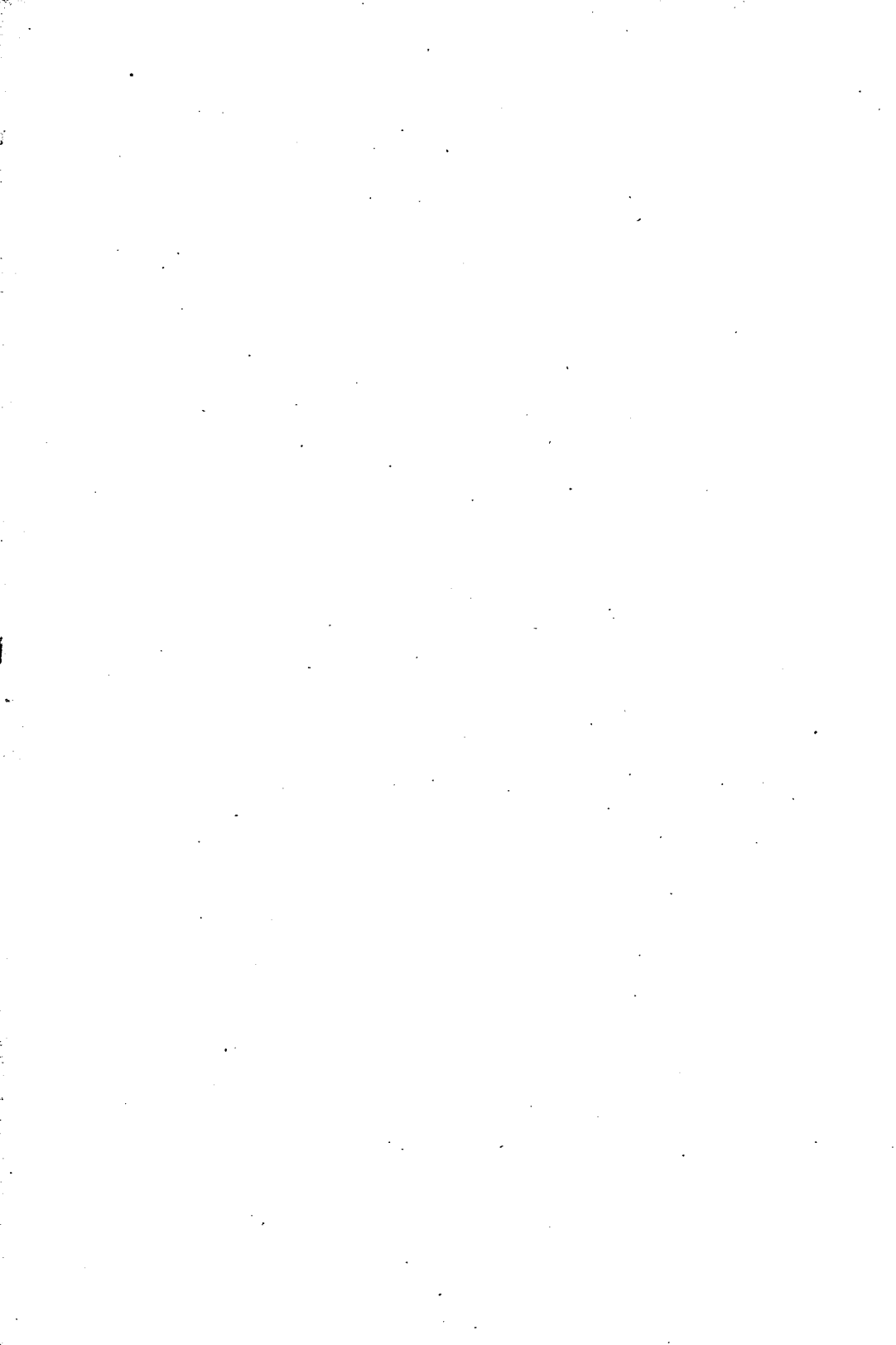
Esetünk közlését azért tartottuk fontosnak, mert nekünk a coma tökéletes gyógyítása sikerült kéreghormon medicatióval, dacára a coma alatt kifejlődött tüdőgyulladásnak, mely a comát még inkább fokozta.

*Összefoglalás:* 1. A thyreotoxikus comának a tünettanát és kiváltó okait az irodalmi casuistika és saját esetünk kapcsán ismertettük. 2. Rámutattunk arra, hogy a pigmentált hyperthyreosisos és Basedowos betegek talán különösen hajlamosak comára és ezeknél az előzetes jódkelésnek preventív jelentősége lehet. 3. Cortigén befecskendések nagy mennyiségben adagolása megszüntette a coma összes tüneteit.

Munkánk lezárása után még egy hasonló esetet volt alkalmunk észlelni: A. V. 67 éves férfibeteg. Hyperthyreosis. Alapanyagcseréje + 42%. A IV. Röntgen besugárzás után thyreotoxicus coma lépett fel, melyet három napig tartó nagymennyiségű cortigén kezeléssel sikerült megszüntetni.









SONDERDRUCK AUS

# KLINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE  
SPRINGER-VERLAG, BERLIN UND J. F. BERGMANN, MÜNCHEN

JAHRG. 20

20. DEZEMBER 1941

Nr. 51, S. 1265/1267

## DIE VITAMINNATUR DER FLAVONE.

Von

Prof. ST. RUSZNYÁK und A. BENKÖ.

Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ung. Horthy Miklós-Universität in Szeged  
(Direktor: Prof. ST. RUSZNYÁK).

Vor 5 Jahren hat der eine von uns (R.) gemeinsam mit SZENT-GYÖRGYI<sup>1,2</sup> über Beobachtungen berichtet, aus denen hervorging, daß Flavonsubstanzen bei gewissen hämorrhagischen Diathesen eine vitaminartige Wirkung entfalten, indem sie die erniedrigte Capillarresistenz (CR.) erhöhen und die Blutungen zum Verschwinden bringen. Die klinischen Befunde wurden seither von mehreren Seiten bestätigt, doch wurde die Vitaminnatur der Flavone gewöhnlich angezweifelt.

Anfangs versuchten wir die Wirkung der Flavone auf den experimentellen Skorbut des Meerschweinchens nachzuweisen<sup>3</sup>, und es schien, als ob die mit Citrin behandelten Tiere länger lebten und weniger Blutungen zeigten, als die unbehandelten. Diese Befunde konnten jedoch weder von ZILVA<sup>4</sup> noch später von SZENT-GYÖRGYI selbst bestätigt werden. Auch HIRAMATSU<sup>5</sup> fand, daß Hesperidin bei Skorbut im Tierversuch unwirksam sei. Die klinischen Beobachtungen zwangen immerhin einige Autoren (ELMBY und WARBURG<sup>6</sup>, DECKER<sup>7</sup> u. a.) anzunehmen, daß die Flavone als eine Art Co-Vitamine die therapeutischen Wirkungen der Ascorbinsäure erhöhen, indem sie die Resorption und Retention des Vitamin C begünstigen. LOTZE<sup>8,9</sup> dagegen steht auf dem Standpunkt, daß die Bezeichnung „Vitamin“ sowohl für Citrin wie auch für das Hesperidin abzulehnen sei. In der letzten Zeit hat dagegen SCARBOROUGH<sup>10</sup> die Ansicht vertreten, daß beim Menschen die Vitaminnatur der Flavone als erwiesen betrachtet werden kann.

Die Schwierigkeiten, eine sicher flavonfreie Nahrung für den Tierversuch zusammenzustellen, schienen sehr große zu sein, da ROBEŽNIEKS<sup>11</sup> zeigen konnte, daß kleine Flavonmengen sowohl in der Nahrung wie auch in tierischen Organen kaum nachzuweisen sind. Es kann deshalb z. B. auch die

Angabe NEUWEILERS<sup>12</sup>, daß in der Milch keine Flavone zu finden seien, schon deshalb nicht gegen die Vitaminnatur dieser Substanzen angeführt werden. So standen die Dinge bis vor 2 Jahren, als ZACHO<sup>13</sup> über die Wirkung des Citrins auf den experimentellen Meerschweinchenskorbut berichten konnte. Kurz zusammengefaßt, fand ZACHO bei seinen wichtigen Untersuchungen, daß die skorbutogene Diät außer den schon bekannten Symptomen des Skorbuts auch eine bedeutende Erniedrigung der CR. verursacht. Diese Verringerung wird auch durch die Zugabe von Ascorbinsäure nicht behoben, wohl aber durch Injektionen mit Citrin. Tiere, welche bei einer skorbutogenen Diät + Ascorbinsäure gehalten wurden, erkrankten natürlich nicht an Skorbut, zeigten aber anhaltend eine stark herabgesetzte CR., andere dagegen, welche zur skorbutogenen Diät Citrin bekamen, starben an Skorbut ohne Senkung der CR.

Unsere eigenen Untersuchungen hatten als erstes Ziel die Befunde von ZACHO nachzuprüfen. Wir folgten hierbei der Methodik des genannten Autors.

Die Tiere, Meerschweinchen, wurden auf die bekannte Sherman-La Mer-Campbellsche Diät gesetzt, die CR. am Beginn des Ver-

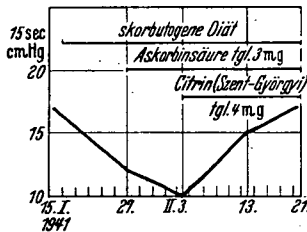


Abb. 1. Meerschweinchen  
(Gr. IV, Nr. 5).

suches und später nach je 8–12 Tagen bestimmt. Zu diesem Zweck wird der Rücken der Tiere mit einem Gemisch von Bariumsulfid und Zinkoxyd in ungefähr 3 Minuten enthaart. Nachher wird gründlich mit lauwarmem Wasser abgewaschen und die haarlose Haut mit Lanolin eingefettet. Gewöhnlich haben wir die Bestimmung der CR. sofort vorgenommen, aber wir haben uns überzeugt, daß die Werte auch nach mehreren Stunden unverändert bleiben, erst nach 10–12 Stunden beginnen sie anzusteigen. Um eine unnötige Reizung und evtl. Entzündung der Haut zu vermeiden, sollen die Bestimmungen nicht öfters als in 8–10 Tagen wiederholt werden. Wichtig ist auch der genaue Ort der Bestimmung. Die verlässlichsten – und auch höchsten – Werte bekommt man ganz nahe der Wirbelsäule, weiter nach vorn sind die Werte bedeutend niedriger und veränderlich. Die eigentliche Bestimmung geschah, wie auch bei ZACHO, mit Hilfe der Saugmethode von BORBÉLY. Wir verwendeten eine kleine Glasglocke von 8 mm innerem Durchmesser und bestimmten bei Meerschweinchen den geringsten Sog, welcher in 15 Sekunden zur Entstehung der ersten Blutpunkte führt (bei Ratten s. später). Gewöhnlich war der normale Wert 15–20 cm Hg.

Abb. 1 zeigt den Verlauf eines Versuches aus einer größeren Reihe. Das Meerschweinchen hatte am Anfang eine CR. von 17 cm Hg, diese sank unter dem Einfluß einer skorbutogenen

Diät auf etwa 12 cm Hg, und trotzdem das Tier nunmehr täglich 3 mg Ascorbinsäure bekam, ging die Senkung weiter bis auf 10 cm Hg; eine nunmehr eingeführte Citrinbehandlung (4 mg täglich von dem Originalpräparat von SZENT-GYÖRGYI) erhöhte die CR. in ungefähr 18 Tagen auf den Ausgangswert.

Durch diese Versuche wurden die Angaben von ZACHO vollauf bestätigt. Aus diesen Beobachtungen folgt, daß 1. es der gewöhnlichen skorbutogenen Diät außer an Ascorbinsäure auch an Flavonen mangelt, 2. die ungenügende Flavonzufuhr unabhängig vom Vitamin C-Mangel die Herabsetzung der CR. verursacht, welche durch genügende Zufuhr von Flavonen wieder normalisiert werden kann, 3. daß der experimentelle Skorbut eine doppelte Avitaminose ist, wie wir das schon früher angegeben haben<sup>3</sup>.

Wir stellten uns nunmehr die folgende Frage: Wenn die Wirkungen der beiden Avitaminosen voneinander unabhängig sind, dann ließe sich die Wirkung der Flavone an Tierarten, welche keinen Skorbut bekommen, besonders gut und isoliert beobachten. Zu diesen weiteren Untersuchungen wählten wir die weiße Ratte. Bekanntlich kann die Ratte Ascorbinsäure in ihrem Körper synthetisieren und man kann sie monatelang bei einer skorbutogenen Diät halten, ohne augenfällige Krankheitssymptome zu beobachten. In zahlreichen Versuchen fanden wir aber gemäß unserer Erwartung, daß unter dem Einfluß der Diät die CR. der anscheinend gesunden Tiere oft bedeutend herunterging. Die Bestimmung der CR. geschah im allgemeinen wie bei Meerschweinchen, doch haben wir aus Zweckmäßigkeitsgründen nicht die Zeit, sondern den Druck konstant gehalten. Die CR. der Ratte ist normalerweise sehr hoch. Wir verwenden einen Druck von 25 cm Hg (neuerdings sogar 33 cm Hg) und messen die Zeit, welche bis zur Entstehung der ersten kleinen Blutungen verstreicht.

Eine starke Senkung der CR. unter der Wirkung der skorbutogenen Diät erfolgt oft schon nach 2—3 Wochen, bei manchen Tieren aber erst nach 2 Monaten, und es gab auch einige Tiere, bei denen trotz der Diät eine Verringerung der CR. ausblieb. Die Ursache dieses Verhaltens ist uns vorläufig unbekannt, solche Tiere werden natürlich von weiteren Versuchen ausgeschlossen, ebenso wie 1—2 Tiere, bei welchen die CR. an beiden Seiten der Wirbelsäule sehr verschieden war. Aus Abb. 2 ist der Verlauf eines Versuches gut zu sehen. Die Ratte hatte vor dem Versuch eine hohe CR., mehr als 5 Minuten waren notwendig, um mit einem Sog von 25 cm Hg Blutungen zu erhalten. Unter der Wirkung der Diät sank dieser Wert in 4 Wochen auf etwa 15 Sekunden (!). Die tägliche Injektion von 4 mg Citrin (der Firma Richter,

Budapest) erhöhte die CR. in 3 Wochen wieder auf den Ausgangswert. Es ist interessant, daß Tiere mit einer ganz niedrigen CR. keine Krankheitssymptome zeigen und weder die Haut noch die inneren Organe makroskopisch Spuren von spontanen Blutungen aufweisen.

Nachdem diese Versuche mit dem gleichen Ergebnis mit Citrinpräparaten verschiedener Herkunft (Richter-Budapest, Bayer-Leverkusen, Hoffmann-La Roche-Basel\*) wiederholt wurden, konnten wir mit der Untersuchung der Wirksamkeit von reinen Flavonsubstanzen beginnen. Bisher haben wir folgende Flavone zu untersuchen Gelegenheit gehabt: Hesperidin, Hesperetin, Quercitrin, Quercetin, Eriodictyol (Aglukon und Glykosid), Rhamnetin. Alle diese Substanzen erwiesen sich in einer täglichen Dosis von 4 mg injiziert als wirksam. Ob quantitative Unterschiede zwischen

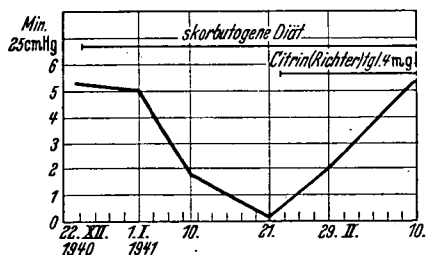


Abb. 2. Ratte (Gr. II, Nr. 4).

ihnen bestehen, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Es bedarf ebenfalls einer weiteren Prüfung, ob die im Tierversuch sicher erwiesene Wirkung der verschiedenen Flavone ihrem therapeutischen Effekt in der menschlichen Pathologie, besonders bei der vasculären Purpura, parallel geht, dies um so mehr, als wir seinerzeit<sup>2</sup> die therapeutische Wirksamkeit des Quercitrins und des Rhamnetins nicht mit Sicherheit nachweisen konnten.

**Zusammenfassung:** Die skorbutogene Diät enthält nicht nur Ascorbinsäure, sondern auch Flavone in ungenügender Menge. Dies zeigt sich in einer starken Verringerung der CR., welche beim Meerschweinchen unabhängig von einer evtl. Ascorbinsäurezufuhr und auch bei der Ratte eintritt. Diese Verringerung wird durch Citrin sowie durch alle bisher untersuchten reinen Flavonsubstanzen behoben. Durch diese Untersuchungen wird die Vitaminnatur der Flavone durch den Tierversuch einwandfrei erwiesen.

\* Wir sind diesen Firmen für die Überlassung der Präparate sowie einer Reihe von verschiedenen reinen Flavonen zu größtem Danke verpflichtet.



Literatur: <sup>1</sup> RUSZNYÁK and SZENT-GYÖRGYI, Nature (London) 138, 27 (1936). — <sup>2</sup> ARMENTANO, BÉRES, BENTSÁTH, RUSZNYÁK u. SZENT-GYÖRGYI, Dtsch. med. Wschr. 1936, 1325. — <sup>3</sup> BENTSÁTH, RUSZNYÁK and SZENT-GYÖRGYI, Nature (Lond.) 138, 798 (1936); 139, 326 (1937). — <sup>4</sup> ZILVA, Biochemic. J. 31, 915, 1488 (1937). — <sup>5</sup> HIRAMATSU, Jap. J. of Dermat. 47, 315 (1940). — <sup>6</sup> ELMBY and WARBURG, Lancet 1937, 1363. — <sup>7</sup> DECKER, Münch. med. Wschr. 1939, 292. — <sup>8</sup> LOTZE, Z. exper. Med. 102, 697 (1938). — <sup>9</sup> LOTZE, Dtsch. med. Wschr. 1938, 477. — <sup>10</sup> SCARBOROUGH, Biochemic. J. 33, 1400 (1939). — <sup>11</sup> ROBEŽNIEKS, Z. Vitaminforsch. 8, 27 (1938/39). — <sup>12</sup> NEUWEILER, Z. Vitaminforsch. 9, 338 (1939). — <sup>13</sup> ZACHO, Acta path. Scand. (Kopenh.) 16, 1411 (1939).



XB 63216

EGY, k.





## A GYAKORLÓ ORVOS VITAMINPROBLÉMÁI.

Írta: RUSZNYÁK ISTVÁN egyetemi ny. r. tanár.

Pár évvel ezelőtt még mindaz, amit a vitaminokról tudtunk kevés volt, aránylag egyszerű és jól áttekinthető. Tudtuk, hogy négy vitamin van *A*, *B*, *C* és *D* és ezek hiánya betegséget okoz, az ú. n. avitaminosisokat. Ezek közül is a beriberi és a scorbut, mint nálunk elő nem forduló betegségek inkább csak elméleti érdekességgel bírtak. Rövidesen azonban a helyzet megváltozott és igen komplikált lett. Az ismert vitaminok száma egyre nő, már nem négyet különböztetünk meg, hanem a megjelölésben már a *T* betűig jutottunk el, amellett, hogy az egyes betűkkel jelzett vitaminok is megsaporodtak, úgy, hogy ma legalább hétféle *B* és négyféle *D* ismeretes. Emellett a vitaminoknak nemcsak az ismert avitaminosisoknál tulajdonítunk gyógyító hatást, hanem sokféle más megbetegedésnél is. Divatba is jöttek a vitaminok, élelmezési szakértők propagálják, a gyógyszergyárak is felkapták őket, úgy, hogy a gyakorló orvos számára egyre inkább fontossá válik annak a tisztázása, hogy a lassanként áttekinthetetlenül növekvő szakirodalom megállapításai közül, mi az ami gyakorlati szempontból jelentős. A gyakorló orvost, mint mindig, elsősorban az érdekli, hogy mire használhatók a vitaminok és mennyit kell belőlük adni. Tehát az indicatio és dosiskérdés.

Mindenekelőtt azonban tisztáznunk kell, hogy mit nevezhetünk vitaminoknak. A szervezetnek, mint ismeretes tápanyagokra van szüksége, amelyek részben arra szolgálnak, hogy a szervezet energia szükségletét fedezzék, részben pedig arra, hogy az élet folyamán elpusztuló sejteket újra felépítsék. Erre valók a fehérjék, zsírok és szénhidrátok. Mint ismeretes kiderült azonban, hogy tisztán e három fő tápanyagból álló diétán sem az ember, sem az állat nem tud megélni, hanem még más anyagokra is van szükség, amelyeket *Hopkins* járulékos tápanyagoknak, *Funk* vitaminoknak nevezett és újabban szívesen használják a védő-tápanyagok kifejezését. Ezen anyagok szerepe a szervezetben még nem minden részletében ismert, bár több vitaminról tudjuk, hogy a sejtlégzésben játszanak jelentős szerepet. Igen kis mennyiségben van rájuk szükség, úgy, hogy energetikailag nem jönnek szóba. Az összes vitaminoknak közös sajátága az, hogy oly vegyületek, amelyeket a szervezet nem bír egyszerű molekulákból felépíteni, amely vegyületeket tehát készen kell kapja a táplálékában. Lassanként kiderült azonban, hogy azon vegyületek száma, amelyeket a szervezet nem tud felépíteni igen nagy, ide tartoznak az ú. n. essentiális aminosavak és zsírsavak is, sőt bizonyos értelemben a sók is. Felmerül tehát az a kérdés, hogy miben különböznek ezen utóbbi vegyületek a vitaminoktól, ill. hogy miért nem nevezzük az essentiális aminosavakat is például vitaminoknak?



A régebbi definitio értelmében a vitamin elnevezést ismeretlen összetételű vegyületekre használták, de ma, amikor majdnem az összes vitaminok kémiai összetétele jólismert, ez a különbség megszűnik és a vitaminoknak betűkkel való megjelölése idejét multá, sőt nem is egészen helyes, mert pl. a  $B_1$  és  $B_2$  vitaminok között sem kémiai összetételben, sem hatásmódban még csak hasonlóság sincsen. A fejlődés iránya kétségtelenül az, hogy a vitamin elnevezés lassanként meg fog szűnni és helyettük az egyes vitaminokat vagy kémiai nevükön vagy valamilyen speciális elnevezéssel fogjuk megjelölni. Így már most is szívesen mondjuk a  $B_1$  helyett Aneurin-t,  $B_2$  helyett Lactoflavin-t, a pellagravitamin helyett nikotinsavat és a  $C$  vitamin helyett ascorbinsavat, stb.

A vitaminok kérdése komplikálódik azáltal is, hogy nem minden állatfajra nézve ugyanazon vegyületek bírnak vitamin jelleggel. Így pl. az ascorbinsav csak az ember és a tengeri malac számára vitamin, mert az összes többi állatfajta képes ezt szintetizálni és ezért a tengeri malac kivételével más állatoknál scorbut nem fordul elő. Arra is gondolnunk kell, hogy a szintetizáló képesség betegség esetén megváltozhatnak és olyan vegyületek bevitelére is rászorul a szervezet, amelyeket egészséges korban szintetizálni képes. Ilyen esetekben «feltételes» vitaminokról beszélhetnénk. Gondoljunk csak arra, hogy az egészséges szervezet pankréása pl. az insulint elő tudja állítani, míg a cukorbeteg szervezetnek ezt a vegyületet készen kell kapnia. A cukorbeteg számára tehát tulajdonképpen az insulin olyan mint egy vitamin.

A vitaminkutatás újabb eredményei közül a gyakorló orvos számára legfontosabb a pseudospecifikus hatások és a hypovitaminosisos állapotok megismerése.

Mint már említettem, régebben csak azt tudtuk, hogy a vitaminok hiánya bizonyos avitaminosisokat okoz, mint pl. a  $B_1$  hiánya a beriberi, a  $C$  hiánya pedig a scorbutot. *Szent-Györgyi* figyelmeztetett rá először, hogy az avitaminosisok tulajdonképpen a vitaminhiánynak legnagyobb foka esetén állnak elő. Kisebb vitaminhiányok sokkal gyakoribbak és bizonyosan a klinikai tünetek egész sorát okozhatják. Régebben azt hitték, hogy vannak antiinfectiosus, antianaemiás, növekedési, csontképző stb. vitaminok. Ma már tudjuk, hogy ilyenek nincsenek, ellenben a fertőzésre való hajlam, a vérszegénység stb. mindenféle vitaminhiánynál előfordul, mint az általános anyagcseremegbetegedés következményei és ha a vitaminok bizonyos esetekben kedvező hatással vannak a fertőző betegségekre, vérképre, növekedésre stb., akkor ezek nem specifikus hatások, hanem pseudo-specifikusak és azáltal jönnek létre, hogy az alapbetegség megjavításával a szervezet általános ellenálló erejét növelik.

Hypovitaminosisnak azokat az állapotokat nevezik, amikor a vitaminhiány nem olyan nagy, hogy az avitaminosis klasszikus kórképe kifejlődjék, hanem kisebb fokú. Az ilyen hypovitaminosis oka kétféle lehet; beszélünk primaer és secundaer hypovitaminosisról. Primaernek azt a hypovitaminosisist nevezzük, mikor a szervezet valamilyen ok miatt kevesebb vitamint kap, mint arra szüksége van, így pl. célszerűtlen táplálkozás vagy rossz felszívódás következtében. Ma már tudjuk, hogy az a körülmény, hogy téli táplálékunkban nincs elegendő  $C$  vitamin, nagyban hozzájárul a tavaszi fáradtság kifejlődéséhez és különböző betegségeknek tavaszi súlyosbodásához. Az orvosnak arra is gondolni kell, hogy therápiás célból elrendelt diéták is nagyon vitaminszegények

lehetnek, a cukorbeteg, vesebajos, gyomorfekély dietasémák általában ilyenek és ha a beteg hosszabb ideig van ilyen táplálékon, akkor szervezete elszegényedhetik vitaminokban. Elégtelen lesz a vitamin-szolgáltatás akkor is, ha valamilyen ok miatt a vitaminok felszívódása rosszabbodik. Ismeretes pl., hogy az *A* vitamin felszívódása megszűnik akkor, ha a zsír felszívódás tökéletlen. A *C* vitaminra pedig *Stepp* kimutatta, hogy bizonyos coli törzsek gyomor-bélhurutok esetében a bélbe kerülő *C* vitamint elbonthatják, tehát a beteg *C* hypovitaminosisba kerülhet, annak dacára, hogy táplálékában elegendő *C* vitamin van. Ilyen esetekben természetesen a peroralis bevitel fokozásával nem érünk el semmit és a vitaminokat injectio formájában kell adni.

Secundaer hypovitaminosis általában keletkezik, hogy valamilyen ok miatt a vitaminszükséglet a normális sokszorosára nő meg és ezáltal a vitamin mennyisége, amely egészséges állapotban elegendő, elégtelenné válik. Ismeretes, hogy terhesség, szoptatás, nagyobb testi munka és különösen lázas fertőző betegségek a vitaminszükségletet rendkívüli mértékben növelik. A diéta is nagy jelentőségű, mert pl. nagy mennyiségű cukor fogyasztása a *B<sub>1</sub>* szükségletet növeli meg.

Mivel a hypovitaminosisok tünetei nem olyan kifejezettek mint a tipusos klasszikus avitaminosisoké, a gyakorló orvos számára igen fontos annak a megállapítása, hogy a szervezet vitaminellátása megfelelő-e vagy sem. Ilyen eljárások még nem állanak rendelkezésre minden vitamin esetében, azonban a kutatás ebben az irányban állandóan halad és pl. a *C* vitaminra vonatkozólag már megbízható eljárások vannak a hypovitaminosis kimutatására. Egyébként pedig legtöbb esetben az ex juvantibus diagnosis-ra vagyunk utalva.

A hypovitaminosis felfedezése természetesen a vitaminkezelés indiciójának területét hatalmasan kiszélesítette és sok olyan betegségnél is rendelünk vitaminokat, amelyeknek első pillanatra az avitaminosisokhoz semmi közük sincsen. Legyünk azonban nagyon óvatosak a terápiás eredmények megítélésében, mert nagyon sok közlés megbízhatatlan és későbbi észlelések megmutatták, hogy csak a véletlenek találkozásáról volt szó. Nem lehet előadásom célja és az idő sem engedi, hogy minden részletet felsoroljak és inkább csak néhány megjegyzést szeretnék tenni a vitamintherápia fontosabb indicióit illetően.

Az *A* vitamint illetően tudjuk, hogy hiánya főleg szem, bőr és nyálkahártyatünetekkel jár. Újabban sokat ajánlják Basedow ellen. Sajátmagam sohasem bírtam meggyőződni arról, hogy *A* vitaminnal a pajzsmirigy fokozott működését csökkenteni lehet. Nem lehet azonban kizárni, mint egyáltalában negatív eredményeknél, hogy a sikertelenség oka talán az adagok elégtelensége és nagyobb dosisokkal mégis lehetne eredményt elérni. Ugyanez áll az *A* vitamin alkalmazásánál, fogbetegségek, cariesek esetén is. Az állatkísérletben az *A* vitaminhiány nagyon sokszor okoz kőképződést a hólyagban, a vesékben és az epehólyagban. Ezek a kövek vitamin adagolására feloldódnak és ez adta a reményt, hogy vitamin kezeléssel az emberi kőbetegséget is meg lehet gyógyítani. Sajnos ezek a remények nem váltak valóra.

A *B<sub>1</sub>* vitamint újabban kiterjedten alkalmazzák neuralgiák, neuritisek esetében és tagadhatatlan, hogy némely esetben jó eredménnyel. Hogy más esetekben mi a sikertelenség oka, hogy a dosis-e, vagy az, hogy egyáltalában nincs is hypovitaminosis jelen, tehát nincs amit a vitaminnal javíthatnánk, még teljesen tisztázatlan. Számos vizsgálat

mutatja, hogy a  $B_1$  vitamin a cukortoleranciát javítja és inzulint takar meg. Basedownál való hatása egészen kétes, azonban jó eredményeket látni néha bizonyos oedémáknál, ami nem meglepő, ha meggondoljuk, hogy a beri-beri is oedémával járó betegség. Ne feledkezzünk meg arról, hogy szoptatás alatt sok  $B_1$ -re van szüksége a nőnek.

A  $B_2$  vitamin, mint ismeretes, döntő jelentőségű a sejtlegzésben. Therápiás alkalmazása azonban ennek dacára még egészen bizonytalan. Sokáig azt hitték, hogy a májfaktor, ami a perniciosát gyógyítja  $B_2$  vitamin, ez azonban megdőlt, bár lehetséges, hogy valamilyen más, a  $B$  csoportba tartozó vitaminról van szó.

Mint már említettem az összes hypovitaminosisok között a legjobban ismert a  $C$  hypovitaminosis. A skorbut analógiájára elsősorban különböző vérzékenység esetében próbálták meg és számos közlemény szól jó eredményekről, különösen purpurás megbetegedéseknél. Saját vizsgálatainkkal ezt nem erősíthetjük meg. Chronicus esetekben sohasem láttunk eredményt, még nagy adagoktól sem és a megejtett vizsgálatok hypovitaminosist sem tudtak kimutatni. Acut esetek nem bizonyítók, mert úgy a vérzékenység, mint a thrombocyták száma nagy, spontán ingadozást mutathatnak. Említettem, hogy a tavaszi fáradtság  $C$  vitaminhiány következménye és ezért ascorbinsavval gyógyítható, infectiós betegségeknél és azok utáni reconvalescentiában nagy adag  $C$  vitaminra van szükség. *Hetényi* jó eredményeket látott colitis ulcerosánál, mások fogbetegségeknél, sok ascorbinsav kell a terhes és szoptató nőnek.

A  $D$  vitaminnal, amely tudvalevőleg a rachitis vitaminja, a felnőtt osteomaláciájánál nem lehet olyan szép eredményeket elérni, mint ahogy azt remélni lehetett; mindenesetre igen nagy adagokat kell adni. A  $D$  vitaminnak különben úgy látszik helyileg a sebgyógyulásra van kedvező hatása. Fogbetegségekre való hatása valószínű, de még nincs bizonyítva. A tuberkulózisnál elért eredmények igen bizonytalanok.

Az antisterilitásos vitamin ( $E$ ) habitualis és imminens abortusok ellen is alkalmazható és jó eredmények mutatkoznak férfiak azospermiajánál.

Az újabban leírt vitaminok közül megemlíteném a  $K$  vitamint, amely therápiásan icterusos vérzékenységnél használható jó eredménnyel.

Említettem már, hogy más szerzők adataival szemben purpuráknál nem láttunk eredményt az ascorbinsavtól. *Szent-Györgyi* egy esetben azt tapasztalta, hogy a vérzékenységet  $C$  vitaminnal nem lehetett megszüntetni, de citromlével és paprika kivonattal igen. Ebből azt kellett következtetni, hogy ezekben a növényi nedvekben ascorbinsavon kívül még valamilyen más anyag is van, amely a purpurát gyógyítja. Bizonyos biochemiai megfontolások alapján arra a következtetésre jutott, hogy ez az anyag a flavonok csoportjába tartozik. Tényleg sikerült citromból flavonokat előállítani, amelyek az ú. n. vascularis purpurát gyógyítják, mint arról számos esetben meggyőződünk. Ezt az anyagot citrinnek neveztük el és miután vitamin tulajdonságúnak gondoltuk  $P$  vitaminnak, mivel kimutatható módon a capillaris permeabilitásra igen jellegzetes hatása van. A  $P$  vitaminnal való vizsgálatokat nagyon megnehezíti az, hogy a gyógyszergyárak még nem hozták forgalomba és ezért csak igen kevés áll belőle rendelkezésre. Remélhető, hogy a közeljövőben ez megváltozik és a  $P$  vitamin minden orvos rendelkezésére fog állani.

Az a kevés közlemény, amelyik a citrin hatására vonatkozóan külföldön megjelent, mindenben megerősíti saját tapasztalatainkat a vascularis purpurára nézve. Hangsúlyozni kell, hogy thrombopeniás purpuráknál a citrin hatástalan. Ami a citrin vitaminjellegét illeti, állatkísérletben ezt még nem lehetett bizonyítani, azonban emberen nyert tapasztalatai alapján egy angol szerző *Scarborough* szintén azon a véleményen van, hogy a flavonok vitaminok. Egyébként a citrin nemcsak bőrvérzéseknel határos, hanem foghús, gyomor-bél, hólyag, sőt meningeális vérzéseknel is. Érdekes az az észleletünk is, hogy rheumás megbetegedésekben, polyarthritisekben stb. a *P* vitamin szintén igen hatásosnak mutatkozik. Ez az észlelet érthető, ha meggondoljuk, hogy a szernek a capillaris permeabilitásra való hatása érvényesülhet akkor is, mikor az erek átjárhatósága még nem oly nagyfokú, hogy vérzések jöjjenek létre. Itt első sorban azokra az állapotokra gondolok, amelyeket *Eppinger* serosus gyulladásnak nevezett.

Ami a vitaminok dosirozását illeti, a kérdés sokkal komplikáltabb, mintha valamilyen gyógyszer dosisát akarjuk megállapítani, hiszen a vitamin nem gyógyszer, mert az egészséges embernek is szüksége van rá. Betegségekben pedig a szükséglet igen különböző fokú lehet és a normális sokszorosára emelkedhetik. Véleményem szerint *Szent-Györgyi*nek teljesen igaza van, ha rámutat arra, hogyha valamilyen fertőző betegségnél vitaminbevitellel kedvező hatást tudunk elérni, ellehet képzelni, hogyha a beteg már egészséges korában bőségesen kapott volna vitamint, a betegséget talán meg is lehetett volna előzni. Még az sincs teljesen tisztázva, hogy az egészséges szervezetnek mennyi vitaminra van szüksége. Az a mennyiség, amelyik ahhoz szükséges, hogy az ember ne betegedjék meg avitaminosisban, kétségkívül a minimális mennyiség és *Szent-Györgyi*nek igaza van, mikor az egészség maximumának azt az állapotot nevezi, amelyben a szervezet legjobban tud ártalmaknak ellenállni. Így pl. ismeretes, hogy a tengerimalac nem kap scorbutot, napi  $1\frac{1}{2}$ —2 mg ascorbinsav mellett. Ha azonban az ilyen tengerimalac szerveit megvizsgáljuk, akkor azt látjuk, hogy azok majdnem egyáltalán nem tartalmazznak *C* vitamint. Ahhoz, hogy a szervek maximálisan legyenek *C* vitaminnal telítve, napi 20 mgr ascorbinsav kell a diatában. A tengerimalac a laboratóriumban zárt környezetben van, lehetőleg minden külső ártalomtól megvédvé és érdekes az a megfigyelés, hogy hazájában a szabadon élő állat naponta tényleg kb. 20 mg. ascorbinsavat fogyaszt táplálékában. Ha ezt az észleletet az emberre akarnók átvinni, akkor azt kellene mondanunk, hogy az ember napi szükséglete nem 50 mg, mint ahogy most mondjuk, hanem 4—5 g. Ezt egyelőre különösen a vitaminok magas ára miatt nemigen lehet megvalósítani, figyelemreméltóak azonban azok a tapasztalatok, hogy infectiosus betegségekben igazán jó eredmények akkor mutatkoznak, ha nem napi 100—150 mg-t adagolunk, mint ahogy az most általában szokás, hanem 800—1000—2000 mg-t. Mint az elmondottakból kiderül, valószínűleg szükséges lesz úgy az egészséges ember napi vitaminszükségletére, mint a betegségekben adagolandó mennyiségekre vonatkozó véleményünket revideálni. Annyit már is mondhatunk, hogy a dosisok lényegesen magasabbak lesznek a mostan megadottaknál. Túlzott vitaminbeviteltől, hypervitaminosistól, nem kell tartanunk, legfeljebb csak a zsírban oldódó, különösen a *D* vitaminnál, mert a vízben oldódó vitaminok feleslege a vizelettel kiürül.

Előadásom egyik legfontosabb célja az volt, hogy rámutassak arra, hogy a vitamin-therápia indicatiói és dosirozására vonatkozó ismereteink még nagyon kezdetlegesek és további kutatások feladata lesz e kérdések végleges tisztázása. Mi sem bizonyítja jobban e kérdések fontosságát, mint azok az észleletek, amelyeket a népélelmezés megváltozásának hatásáról tettek, mióta a vitaminok divatba jöttek és a lakosság lényegesen több vitamint fogyaszt táplálékul. Feltűnő pl., hogy a célszerűbb táplálkozás következtében nyugati és északi országokban a gyermekek átlagos testhossza milyen jelentékenyen megnőtt. Azokban az országokban, amelyek vitamin fogyasztása nagyobb, az influenzás, sőt tuberkulotikus megbetegedések száma jelentősen csökkent. Messzire vezetne, ha mind ezen és ma már jórészt köztudomású tapasztalatok felsorolását folytatnám és ehelyett inkább azt szeretném hangsúlyozni, hogy az a körülmény, hogy a vitaminbevitel fokozása kedvező hatású, egyúttal azt is bizonyítja, hogy megelőzően a lakosság nagyrésze bizonyos fokú hypovitaminosis állapotban volt. Egyenesen megdöbbentő *Beznák* azon számítása, hogy hazánkban az oly nagyon fontos  $B_1$  vitamin fogyasztás csak tört részét képezi a szükségletnek. A gyakorló orvosnak közéletmezésünk megjavítása terén igen nagy szerepe van, az ő feladata propagandával, tanítással, példaadással a közönséget a célszerű táplálkozásra nevelni. Külföldi példák alapján várhatjuk, hogy ennek eredménye hazánkban is a lakosság megerősödése és a megbetegedések számának csökkenése lesz.





Sonderdruck aus

# „Fortschritte der Therapie“

16. Jahrgang (1940) Heft 9

Herausgeber:

Prof. Dr. Dr. h. c. H. von Haberer  
Köln

Prof. Dr. R. Th. von Jaschke  
Gießen

Schriftwalter: Prof. Dr. R. Schoen, Göttingen, Medizinische Universitäts-  
klinik / Dr. Niels Pocza, Potsdam, Städt. Krankenhaus

Verlag: Georg Thieme, Leipzig C 1, Roßplatz 12

---

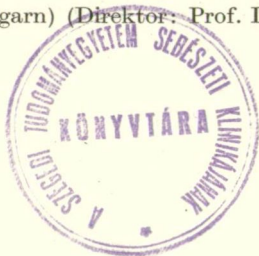
Vervielfältigung und Verbreitung von Arbeiten aus „Fsch. Ther.“ sowie deren Verwendung für  
fremdsprachige Ausgaben nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

---

## Klinische Untersuchungen mit einem jodierten Cholinderivat, dem Sklerocholin-Bram

Von Dr. E. SÓÓKY

Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ungar. Franz-Joseph-Universität  
in Szeged (Ungarn) (Direktor: Prof. Dr. St. RUSZNYÁK)



Bald nach den Untersuchungen von JOSUÉ (1), ERB (2) und BRAUN (3), nach welchen fortgesetzte Injektionen sehr kleiner Adrenalinmengen an Kaninchen herdwiese vorkommende, auch histologisch der menschlichen Arteriosklerose ähnliche Veränderungen der Aorte hervorrufen, bemühte sich die experimentelle Therapie eifrig die Adrenalinarteriosklerose zu bekämpfen. Die von Klinikern längst beobachtete günstige Wirkung des Jods bei Atheromatose veranlaßte ALEXANDER VON KORÁNYI (4) mit Jodpräparaten die Verhütung der Adrenalinarteriosklerose zu versuchen. Es gelang ihm auch in der Tat, die gefäßzerstörende Wirkung des Adrenalins mit einem organischen Jodpräparat — dem Jodipin — hintanzuhalten. Bald stellte sich aber heraus, daß im Jodipin nicht allein das Jod, sondern auch seine zweite Komponente, das Sesamöl, Träger der Wirkung war, denn die Arteriosklerose ließ sich auch durch das subkutan injizierte reine Öl verhüten. Auf der Suche nach dem eigentlichen wirksamen Prinzip fand MANSFELD (5), daß das Cholin, welches nach SCHULZE im Sesam enthalten ist und nach LOHMANN (6) auch die akuten Adrenalinwirkungen aufhebt, ein sehr wirksames Mittel ist, um damit schon in geringen Gaben bei fortgesetzter Darreichung die Gefäßveränderungen zu verhüten. Das sehr bemerkenswerte Ergebnis dieser MANSFELDschen Versuche war, daß während die tägliche oder zweitägige intravenöse Injektion von 0,15 mg Adrenalin nach 10—11 Injektionen in 90 % der Fälle schwere Aortenveränderungen zur Folge hatte, die Arteriosklerose kein einziges Mal zu beobachten war, wenn die Tiere außer den Adrenalininjektionen täglich zweimal 0,05 g Cholin. hydrochl. subkutan erhielten.

Dies war die experimentelle Grundlage der heute recht verbreiteten Anwendung von Cholin und Cholinderivaten gegen Arteriosklerose und Hochdruck, wie sie zuerst von KLEE und GROSSMANN (7) empfohlen wurde, sowie des stark, aber flüchtig wirkenden Acetylcholins, das zu

ähnlichen Zwecken von KENNEDY und BARKER (8) empfohlen wurde.

Die günstige aber, zufolge der im Organismus so weit verbreiteten Cholinesterase nur sehr flüchtige therapeutische Azetylcholinwirkung machte es notwendig, nach stabileren Cholinderivaten zu suchen, von denen aber die meisten bisher dargestellten wegen unerwünschter Nebenwirkungen, wie nikotinartige Ganglienwirkung auf Herz und Kreislauf, Erregung der Atmung oder der Magensaftsekretion von vornherein ausscheiden<sup>1)</sup>.

Sehr beachtenswert erschien aber ein bisher therapeutisch nicht angewendetes Cholinderivat, welches von MANSFELD (9) auf seine pharmakologischen Wirkungen geprüft wurde. Es ist ein Jodsubstitutionsprodukt des Cholins, das Trimethylaminäthylenjodid der Formel  $(\text{CH}_3)_3\text{N}-\overset{\text{N}}{\underset{\text{J}}{\text{CH}_2}}-\text{CH}_2\text{J}$ , in welchem also beide OH-Gruppen des Cholins mit Jod substituiert sind.

Diese Verbindung in ihren pharmakologischen Eigenschaften dem Azetylcholin sehr ähnlich, führt wie diese zu einer Erweiterung der Arterien und Kapillaren ohne aber in therapeutischen Dosen den allgemeinen Blutdruck zu senken, was für die bessere Durchblutung verengter Stromgebiete von besonderem Wert ist. Die pharmakologische Untersuchung zeigte sogar (vgl. MANSFELD l. c.) daß nach einer vorübergehenden, durch Vaguserregung bedingten schwachen Blutdrucksenkung der allgemeine Blutdruck sich immer etwas höher einstellt als vor der Verabreichung des Mittels. Ein weiterer Vorteil gegenüber dem Azetylcholin ist die Beständigkeit der Wirkung, nachdem das jodierte Produkt von der Cholinesterase nicht zerstört wird. Dieses jodsubstituierte Cholinderivat schien auch deshalb einer klinischen Prüfung wert, weil es die günstigen

<sup>1)</sup> S. die Zusammenstellung über die Pharmakologie der Cholinderivate bei E. KAHANE et JEANNE LEVY, *Biochimie de la choline et de ses dérivés*. Hermann et Cie. édit. Paris 1938.



Wirkungen des Cholins gegen Arteriosklerose mit jenen minimaler Jodmengen vereint, nehmen wir doch an, daß gerade diese besonders wirksam bei Gefäßspasmen und krankhaften Veränderungen der Gefäße sind (10). Die Wirksamkeit und Giftigkeit des Jodderivates, welches von der Chemischen Fabrik und Seruminstitut „Bram“, Berlin-Zehlendorf, unter dem Namen *Sklerocholin* in den Handel gebracht wurde, übersteigt jene des Cholins um das 10fache<sup>1)</sup>, und da es im Organismus nicht zerstört wird, so kommt es in viel geringeren Dosen zur Anwendung als das Azetylcholin, und zwar bei innerlicher Darreichung 3—5mal täglich zu 5 mg.

Wir hatten Gelegenheit, *Sklerocholin* bei Arteriosklerose verschiedenen Grades, bei Hypertonie, Dysbasia angiosclerotica intermittens, bei Angina pectoris und verordneten Fällen anzuwenden. Insgesamt wurden 40 Kranke behandelt (9 Fälle von Angina pectoris, 14 Fälle von Hypertonie, 11 Fälle von Arteriosklerose und 6 Fälle von Dysbasia intermittens). Die Behandlung wurde laut Vorschrift bzw. in ähnlicher Weise wie durch andere Nachuntersucher ausgeführt: täglich 3mal 2 Tabletten oder täglich 2mal je 1 ccm subkutan. Je nach der Schwere des Falles wurden mitunter beide Behandlungsweisen angewendet, wobei die betreffenden Kranken dann täglich 3mal 1 Tablette und zugleich auch täglich je eine, notwendigerweise sogar zwei Injektionen erhielten. Die günstige Wirkung des *Sklerocholins* trat bei einem Teile der Kranken schon in wenigen Tagen in Erscheinung, es gab aber auch andere, bei denen sich die Wirkung erst in mehreren Wochen zeigte. Wir nehmen an, daß die verzögerte bzw. ungenügende Wirkung des Mittels auf den Umstand zurückzuführen sei, daß die Verabreichung nicht genügend lange fortgesetzt werden konnte. Unerwünschte Nebenerscheinungen konnten wir bei der Verwendung des *Sklerocholins* niemals beobachten, auch dann nicht, wenn das Mittel wochenlang ununterbrochen genommen worden war. Zur näheren Beleuchtung unserer mit *Sklerocholin* gesammelten Erfahrungen seien hier einige Krankengeschichten auszugsweise angeführt.

B. K., 40 Jahre alte Frau, leidet seit etwa 1½ Jahren an sehr quälenden Kopf-

schmerzen in der Scheitel- und Nackengegend, die meist in den Morgenstunden auftreten. Die Kranke war bisher mit den verschiedensten Mitteln behandelt worden; die meist bloß unwesentlichen Besserungen waren jedoch bisher niemals von längerer Dauer. Blutdruck 220/100 mm Hg. Zunächst verordneten auch wir verschiedene gefäßerweiternde und Beruhigungsmittel, ohne aber damit einen Erfolg zu erzielen. Die Kranke erhielt hierauf 3 Wochen hindurch täglich 3mal 2 Tabletten *Sklerocholin*. Schon in wenigen Tagen trat deutliche Besserung ein; die Schmerzen nahmen von Tag zu Tag ab, um am Ende der 3. Woche vollkommen zu schwinden. Der Blutdruck sank auf 160/90 mm Hg.

S. J., 65 Jahre alter Mann. Seit 15 Jahren zuckerkrank, unterzog sich der ärztlichen Behandlung — Diät, mitunter Insulin — nur bei Verschlechterung seines Zustandes. Neuerdings starke, krampfartige Schmerzen im linken Unterschenkel; das rechte Bein war vor einigen Monaten wegen Gangrän amputiert worden. Der linke Unterschenkel ist mäßig ödematös, zeigt wesentlich verminderte Oszillation und die Pulsation der Art. dors. pedis ist nicht zu tasten. Herz in beiden Richtungen mäßig vergrößert, Töne über den großen Gefäßen stark akzentuiert. Die Wand der Art. radialis ist starr und verdickt. Blutdruck 200/120 mm Hg., die Leber ist 2 Querfinger breit unter dem Rippenbogen tastbar. Das Blutbild zeigt deutliche Anämie: 3000000 E. Sonst sind keine wesentlichen Veränderungen nachzuweisen. Behandlung: Diabetesdiät, Zinkprotamin-Insulin und wegen der starken Schmerzen im linken Bein schmerzstillende Mittel. In einigen Tagen werden außerdem auch *Sklerocholin*-Tabletten verabreicht und die *Sklerocholin*-Behandlung wochenlang fortgesetzt. Während dieser Zeit ist fortschreitende Besserung des Zustandes zu verzeichnen, die Schmerzen nehmen allmählich so weit ab, daß die schmerzstillenden Mittel weggelassen werden können. Die oszillatorischen Ausschläge sind alsbald auf das Doppelte gestiegen, und das Elektrokardiogramm, das bei der Aufnahme des Kranken low-Voltage gezeigt hatte, hat sich so weit gebessert, daß die T- und P-Zacken kaum niedriger sind als in Normalfällen.

<sup>1)</sup> Vgl. MANSFELD l. c.

Cs. J., 60 Jahre alte Frau. Seit etwa 1 Jahr typische, für Claudicatio intermittens bezeichnende Beschwerden in beiden Beinen. Außerdem öfters druckartige Schmerzen in der Herzgegend, die meist auch in die Arme ausstrahlen. Herz nach links mäßig vergrößert, dumpfe Herztöne. Puls hart. Blutdruck 195/110 mm Hg., Elektrokardiogramm: nach der Belastung deutliche Myokardläsion. Links keine Pulsation der Art. dors. pedis zu tasten und keine Oszillation nachweisbar; rechts größter oszillatorischer Ausschlag 15 mm. Nach der 3 Wochenlang dauernden peroralen Behandlung mit *Sklerocholin* hat sich der Zustand der Kranken so weit gebessert, daß sogar stundenlange Spaziergänge beschwerdelos vertragen werden, während sie vor der Behandlung schon nach wenigen Minuten stehen bleiben mußte.

S. L., 66 Jahre alter Mann, wird wegen plötzlich aufgetretener, äußerst heftiger Schmerzen in der Herz- und Sternalgegend der Station der Klinik überwiesen. Die sehr starken Schmerzen strahlen in den linken Arm und in den Rücken aus, daneben besteht starke Verschlechterung des Allgemeinbefindens und Todesangst. Zyanose, Dyspnoe, kalte Hände und Füße, Bradykardie und Extrasystolen. Blutdruck 180/100 mm Hg.; bei der Durchleuchtung findet sich neben mäßigem Emphysem etwas nach links vergrößerter Herzschatte vom Aortentyp, sklerotische Aorta sowie sklerotische Carotis communis und Art. subclavia dextra. Elektrokardiogramm: Kammerextrasystolen, verlängerte A.-V.-Überleitungszeit ( $\frac{23}{100}$  Sekunde) und Veränderungen, die auf die Schädigung der Koronargefäße und des Myokards schließen lassen. Bei der Einlieferung erhält der Kranke zunächst verschiedene

Cardiaca, in großer Menge *Eupaverin* intravenös und Sedativa, worauf die schwersten Erscheinungen in einigen Stunden zurückgehen. Am nächsten Tage wird die *Sklerocholin*-Behandlung eingeleitet: täglich 3mal 2 Tabletten. In der 1. Woche treten fast täglich schwächere oder stärkere Anfälle auf, so daß neben dem *Sklerocholin* noch manchmal *Eupaverin*, *Amylnitrit*, *Nitrolingual* bzw. Sedativa verabreicht werden müssen. Von der 2. Woche an zeigt sich eine wesentliche Besserung; die oben erwähnten Beschwerden haben ganz aufgehört. In der 4. Woche kann der Kranke beschwerdefrei und in befriedigendem Allgemeinzustand entlassen werden. Der Kranke, der unserer Verordnung gemäß die Tabletten weiter nimmt, ist seither vollkommen beschwerdefrei geblieben.

Außer in den hier erwähnten konnten wir uns von der günstigen Wirkung des *Sklerocholins* noch in zahlreichen ähnlichen Fällen überzeugen. In der weitaus größeren Mehrzahl der Fälle stellten sich Besserung bzw. vollkommene Beschwerdefreiheit in der beschriebenen Weise ein. Obwohl der Erfolg nicht in allen Fällen so auffallend eintrat, wie bei den obenerwähnten Kranken, kommen wir doch zu dem Schluß, daß *Sklerocholin* in dem Kampf gegen die eingangs angeführten, recht häufigen Krankheiten eine wirksame Waffe bedeutet.

1. JOSUÉ, Presse méd. 1903. — 2. W. ERB, Arch. exper. Path. (D.) 53 (1905): 173. — 3. BRAUN, Wien. klin. Wschr. 1909. — 4. ALEX. v. KORÁNYI, Orv. Hetil. (Ung.) 1906. — 5. G. MANSFELD, Wien. klin. Wschr. 1908, 47. — 6. A. LOHMANN, Pflügers Arch. 122 (1908). — 7. KLEE u. GROSSMANN, Münch. med. Wschr. 1925. — 8. F. S. KENNEDY u. BARKER, Proc. Mayo Clinic Rochester 17 (1932). — 9. MANSFELD, Magy. orv. Arch. 6 (1905). — 10. I. HALBAN, Wien. klin. Wschr. 1922: 237 — Med. Klin. 1922: 434.

(Anschr. des Verf.: Szeged/Ungarn, Med. Univ.-Klinik)

KÖZLEMÉNYEK  
A SZEGEDI  
HORTHY  
MIKLÓS  
TUDOMÁNY-  
EGYETEM  
BEL-  
GYÓGYÁSZATI  
KLINIKÁJÁRÓL

**XB 63216**

**D 4075**



